

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**LANGZEITERFOLG NACH PULMONALVENENISOLATION
MITTELS ZIRKULÄREM PULMONALVENENKATHETER (PVAC®)
UND PRÄDIKTOREN FÜR EIN REZIDIV
BEI PATIENTEN MIT PAROXYSMALEM UND PERSISTIERENDEM
VORHOFFLIMMERN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carolin Hieronymus

2019

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**LANGZEITERFOLG NACH PULMONALVENENISOLATION
MITTELS ZIRKULÄREM PULMONALVENENKATHETER (PVAC®)
UND PRÄDIKTOREN FÜR EIN REZIDIV
BEI PATIENTEN MIT PAROXYSMALEM UND PERSISTIERENDEM
VORHOFFLIMMERN**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Carolin Hieronymus

2019

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: PD Dr. Sabine Fredersdorf-Hahn

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Hilker

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2020

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	6
1.1 Einführung.....	6
1.2 Definition von Vorhofflimmern	7
1.3 Epidemiologie von Vorhofflimmern sowie prädisponierende Faktoren.....	8
1.4 Pathophysiologische Aspekte von Vorhofflimmern	9
1.4.1 „Multiple Wavelets“-Hypothese.....	10
1.4.2 Fokale Aktivität - die Bedeutung der Pulmonalvenen	10
1.4.3 Atriales Remodelling.....	11
1.5 Symptomatik und klinischer Verlauf von Vorhofflimmern	14
1.6 Klassifikation von Vorhofflimmern	15
1.7 Prognose und Folgeereignisse	17
1.8 Therapeutische Strategien für Vorhofflimmern.....	18
1.8.1 Antikoagulation.....	19
1.8.2 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle.....	20
1.8.3 Strategie Frequenzkontrolle	22
1.8.4 Strategie Rhythmuskontrolle	23
1.9 Katheterablation von Vorhofflimmern	25
1.9.1 Indikation zur Katheterablation	26
1.9.2 Ablationsstrategien	26
1.9.3 Energiequellen für die Pulmonalvenenisolation.....	28
1.9.4 Radiofrequenzablation mittels PVAC Katheter	31
1.9.5 Erfolgsaussichten und Komplikationen der Katheterablation.....	33
1.10 Zielsetzung der Arbeit	34
2 Methodik.....	36
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	36

2.2 Katheterablation mittels PVAC	37
2.2.1 Technische Grundlagen des PVAC Katheters	37
2.2.2 Ablauf der Pulmonalvenenisolation	41
2.3 Datenerhebung für das Follow-Up	45
2.4 Statistische Analyse	46
3 Ergebnisse	48
3.1 Patientenkollektiv	48
3.2 Ablationsprozedur und postinterventionelle Komplikationen	49
3.3 Beobachtung der ersten zwölf Monate nach PVI	50
3.4 Langzeit-Follow-Up nach PVI	51
3.5 Gesamterfolg der PVI mittels PVAC in der Langzeitbeobachtung	53
3.6 Präablative Prädiktoren für ein Rezidiv von VHF	56
3.7 Follow-Up nach sekundärer PVI mittels PVAC	59
4 Diskussion	60
4.1 Langzeiterfolg der Katheterablation mittels PVAC Katheter im Vergleich	60
4.1.1 Vergleich des PVAC Katheters mit anderen Kathedertechniken	61
4.1.2 Vergleich mit weiteren Studien bezüglich dieses Katheters	63
4.2 Präablative Prädiktoren für den klinischen Langzeiterfolg	64
4.3 Sicherheit der Pulmonalvenenisolation mittels PVAC Katheter	68
4.4 Limitationen dieser Arbeit	71
4.5 Fazit und Ausblick	72
5 Zusammenfassung	75
Anhang	76
Literaturverzeichnis	80

Abkürzungsverzeichnis

AAD	Antiarrhythmikum
ACT	activated clotting time
CFAE	complex atrial fractionated electrograms
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
CV	Kardioversion
EF	Ejektionsfraktion
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Echokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-Up
HR	Hazard Ratio (statistische Kenngröße)
INR	International Normalized Ratio: Thromboplastinzeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LIPV	linke untere Pulmonalvene
LSPV	linke obere Pulmonalvene
LV	linker Ventrikel
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAK	neues orales Antikoagulanzen
NYHA	New York Heart Association
OD	Odds Ratio (statistische Kenngröße)
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
perVHF/pxVHF	persistierendes VHF/paroxysmales VHF
RIPV	rechte untere Pulmonalvene
RSPV	rechte obere Pulmonalvene
SR	Sinusrhythmus
TEE	transösophageale Echokardiographie
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

1.1 Einführung

Bei Vorhofflimmern (VHF) handelt es sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie. Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit, der oft ausgeprägten Symptomatik und des damit assoziierten erhöhten Risikos für ein thromboembolisches Folgeereignis stellt diese Erkrankung eine besondere therapeutische Herausforderung dar [1]. Durch konsequente Gabe von oralen Antikoagulanzen kann das Risiko für einen Schlaganfall zwar verringert werden, dennoch besteht durch VHF eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Auch weitere kardiale Erkrankungen, wie etwa eine nachfolgende Herzinsuffizienz, treten als Folge dieser Herzrhythmusstörung auf [2]. Es zeigte sich somit in zahlreichen Studien, dass Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu gesunden Menschen eine deutlich reduzierte Lebensqualität besitzen [3,4]. Der Erfolg einer alleinigen medikamentösen antiarrhythmischen Therapie zum dauerhaften Erhalt des Sinusrhythmus (SR) und einer damit verbundenen Beschwerdefreiheit ist mäßig. Zudem treten, bedingt durch die Antiarrhythmika (AAD), extra- und intrakardiale Nebenwirkungen wie Proarrhythmien auf [2].

In den letzten Jahrzehnten hat sich in diesem Zusammenhang das Verfahren der Katheterablation als therapeutischer Ansatz bei Patienten mit symptomatischem VHF etabliert [5]. Grundlegend für diese Technik waren 1998 durch Haissaguerre et al. erstmals beschriebene ektope Foci mit Ursprung im Bereich der Pulmonalvenen (PV), die als Trigger für Vorhofflimmern agieren [6]. Die linksatriale Katheterablation zur elektrischen Isolation der Pulmonalvenen erweist sich besonders bei der paroxysmalen Form als effektives, komplikationsarmes Vorgehen zur Reduktion der Symptomatik von VHF. Es werden zudem gute Erfolgsraten bezüglich des Auftretens von Rezidiven erzielt [7]. Trotz der Anwendung verschiedenster in der Weiterentwicklung befindlicher Ablationstechniken stellt das langfristige Wiederauftreten eines Rezidivs von VHF nach vorangegangener Katheterablation weiterhin eine klinische Problematik dar [8].

Es hat sich gezeigt, dass durch eine Pulmonalvenenisolation (PVI) mittels zirkulärem, decapolaren Pulmonalvenenkatheter PVAC (PVAC®, Medtronic Inc., Minneapolis, USA) im ersten Jahr postablativ eine Rezidivfreiheit von 61 bis 77 Prozent erreicht wird [9,10]. Es existieren jedoch nur wenige verlässliche Daten zum Langzeitverlauf nach erfolgter Ablation mit diesem Katheter [11,12]. Ziel der vorliegenden Arbeit ist

es somit, den langfristigen Erfolg der PVI mittels PVAC bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern zu evaluieren und Prädiktoren für ein auftretendes Rezidiv zu ermitteln.

1.2 Definition von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist definiert als Herzrhythmusstörung supraventrikulären Ursprungs. Die physiologisch vorherrschende Erregung des Vorhofs wird ersetzt durch ungeordnete elektrische Erregungen mit Frequenzen von 350/min bis 600/min. Diese elektrischen Erregungswellen führen zu ebenfalls ungeordneten Depolarisationsabläufen im atrialen Myokard mit fehlenden Vorhofkontraktionen. Durch eine unregelmäßige Überleitung der Erregung über den atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten) auf den Ventrikel entsteht nachfolgend eine absolute Arrhythmie der Ventrikelaktionen [13].

Zur Bestätigung der Diagnose ist eine Dokumentation im Elektrokardiogramm (EKG) notwendig (Abbildung 1.1). Es zeigen sich dabei als Charakteristika der Herzrhythmusstörung irreguläre RR-Intervalle ohne abgrenzbare P-Wellen als Ausdruck der ungeordneten Vorhofdepolarisation. Stattdessen imponieren Flimmerwellen mit unterschiedlicher Morphologie und Amplitude. Das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivierungen, insofern abgrenzbar, ist variabel und kleiner als 200ms. Aufgrund der unregelmäßig aufeinanderfolgenden QRS-Komplexe ohne ein sich wiederholendes Muster wird VHF auch als absolute Arrhythmie bezeichnet [14].

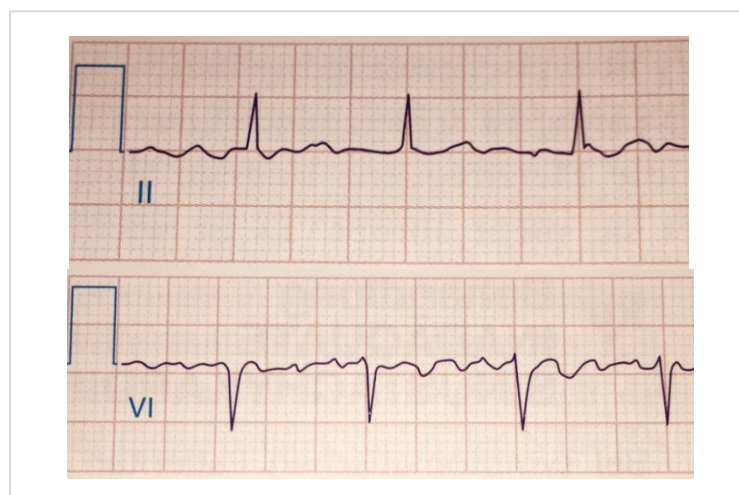


Abbildung 1.1 EKG-Dokumentation von Vorhofflimmern: keine erkennbaren P-Wellen. unregelmäßige Abfolge von QRS-Komplexen. variierende RR-Abstände

1.3 Epidemiologie von Vorhofflimmern sowie prädisponierende Faktoren

Bei Vorhofflimmern handelt es sich um die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen. Etwa ein Prozent der Bevölkerung in den westlichen Industrienationen ist davon betroffen, wobei die Prävalenz stark altersabhängig ist und dabei parallel zum Lebensalter der Patienten zunimmt. Während diese bei den jüngeren Erwachsenen nur bei etwa 0.5 Prozent liegt, steigt sie bei einem Lebensalter über 80 Jahren auf bis zu neun Prozent [15]. Weltweit litten im Jahr 2010 20.9 Millionen Männer und 12.6 Millionen Frauen an chronischem VHF mit deutlich erhöhtem Auftreten in den entwickelten Industrieländern [16]. Für die hochentwickelten westlichen Länder bedeutet dies gemäß der bekannten nordamerikanischen Framingham-Studie, dass jenseits des 40. Lebensjahres statistisch gesehen etwa jeder vierte Bürger im Laufe seines weiteren Lebens an VHF erkrankt [17]. Wie eine Studie von Miyasaka et al. zeigt, wird zudem eine prognostische Zunahme der Inzidenz von VHF in den nächsten Jahrzehnten erwartet. Die Zahl der Erkrankungsfälle soll sich in den 40 Jahren zwischen 2010 und 2050 mehr als verdoppeln, was auch der aktuellen demographischen Entwicklung geschuldet sein dürfte [18]. Da jedoch viele Episoden dieser Arrhythmie asymptomatisch ablaufen und somit viele Patienten undiagnostiziert bleiben, kann man davon ausgehen, dass die Ergebnisse aller epidemiologischen Untersuchungen die Zahlen unterschätzen und tatsächlich weit mehr Patienten von der Erkrankung betroffen sind [1].

Es liegt eine geringere Inzidenz und Prävalenz für das Auftreten von VHF bei Frauen vor [16]. Dem gegenüber zeigt sich für das weibliche Geschlecht im Gegensatz zum männlichen jedoch eine leicht erhöhte Mortalität und ein deutlich erhöhtes Risiko für das durch VHF bedingte Auftreten eines Schlaganfalls oder weiterer kardiovaskulärer Folgeereignisse [19]. Neben den bereits genannten Prädispositionen für das Auftreten dieser supraventrikulären Arrhythmie, das Alter und das Geschlecht, gibt es eine Reihe von weiteren Faktoren, die diese Erkrankung begünstigen. Zu diesen zählen wesentlich: Bluthochdruck, eine diagnostizierte Herzinsuffizienz, eine koronare Herzkrankung (KHK), ein Herzklappendefekt, Kardiomyopathien, Adipositas, Diabetes mellitus, eine diagnostizierte Niereninsuffizienz, endokrine Stoffwechselstörungen wie die Schilddrüsenüberfunktion und Schlafapnoe sowie weitere Erkrankungen des respiratorischen Systems (z.B. COPD) [2].

Vorhofflimmern entwickelt sich dabei in der Regel auf dem Boden einer kardiovaskulären Grunderkrankung. Der häufigste prädisponierende Faktor für die Entstehung der Arrhythmie ist eine arterielle Hypertonie [15]. Aus den Daten der Euro Heart Survey des Jahres 2005 geht hervor, dass 62 Prozent der 5333 erfassten Patienten mit VHF eine behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie aufwiesen. Ein Drittel der Patienten litt unter einer diagnostizierten koronaren Herzkrankheit (KHK) und einer Herzinsuffizienz. Jeweils 24 Prozent des Studienkollektivs zeigten sogar eine Kombination aus arterieller Hypertonie mit KHK oder Herzinsuffizienz [20]. VHF und eine Herzinsuffizienz können sich dabei in der Wechselwirkung zueinander gegenseitig verstärken. Beide Erkrankungen mit ähnlicher Pathophysiologie beeinflussen sich etwa durch die strukturelle Veränderung des linken Vorhofs, welche beiden als Folge zugrunde liegt, sowie der Beeinträchtigung der Funktion des linken Ventrikels [2]. Ein weiterer wichtiger prädisponierender Kofaktor für VHF ist das Vorhandensein einer Herzklappenerkrankung. Bei etwa 30 Prozent (3% rheumatischen Hintergrundes) der Patienten ist zusätzlich eine Herzklappendysfunktion dokumentiert. Vorhofflimmern kann dabei die Manifestation einer Mitralklappendysfunktion sein [21]. Erworbene rheumatische Herzerkrankungen mit nachfolgender Mitralklappenstenose und daraus resultierendem Vorhofflimmern treten dabei zur heutigen Zeit durch den Einsatz von Antibiotika in den Hintergrund [21].

Auch das Vorhandensein einer behandlungspflichtigen Diabetes mellitus erhöht das Risiko für das nachfolgende Auftreten der Herzrhythmusstörung um das 1.25-fache, wohl auch aufgrund gemeinsamer Einflussfaktoren für beide Erkrankungen wie die Adipositas [22].

Auch idiopathisches Vorhofflimmern ist beschrieben. Hierbei handelt es sich um VHF ohne eine erkennbare Grund- oder Begleiterkrankung. Es ist besonders bei frühauftretendem VHF im jungen Erwachsenenalter eine familiäre Häufung mit einer genetischen Disposition bewiesen [23].

1.4 Pathophysiologische Aspekte von Vorhofflimmern

Bezüglich der Entstehung von VHF sind mehrere pathophysiologische Ansätze zu betrachten. Es gibt unterschiedliche grundsätzliche Hypothesen bezüglich der elektrophysiologischen Mechanismen. Zudem werden zusätzlich strukturelle Umbauprozesse des Atriums auf intra- und extrazellulärer Ebene beschrieben, welche die Ent-

stehung und den Erhalt der tachykarden Herzrhythmusstörung begünstigen. Die Pathogenese von VHF ist also als multifaktorielles Geschehen anzusehen[2].

1.4.1 „Multiple Wavelets“-Hypothese

Basierend auf frühen Untersuchungen von Garrey und Moe et al. galt VHF als eine Rhythmusstörung bedingt durch multiple, zufällig sich etablierende Kreiserregungen im atrialen Myokard. Garrey führte bereits 1914 Untersuchungen dazu durch und es gelang ihm der Nachweis, dass eine Mindestmasse an Myokard erforderlich ist, um die Ausbreitung einer kontinuierlichen Erregungsfront zu gewährleisten. Dies war die Grundlage für die weiteren erhobenen Befunde von Moe und Abildskov [24]. Moe und Abildskov formulierten 1959 nachfolgend als elektrophysiologische Basis für die Arrhythmie die „Multiple Wavelets“-Hypothese [25]. Ist VHF einmal initiiert, unterhalten multiple, unabhängige Erregungskreise im atrialen Myokard die Rhythmusstörung unter ständiger Änderung ihrer Lokalisation und Konfiguration, abhängig von Refraktär- und Leitungseigenschaften des Gewebes. Diese unkoordinierten Wellenfronten können aufeinander treffen und je nach Refraktärität des Myokards neue Wellen generieren, fusionieren oder sich blockieren. Eine Wellenfront wird dabei ausgelöscht, sobald sie auf refraktäres Gewebe trifft. Die Stabilität der Erregung ist somit abhängig von der Anzahl gleichzeitig aktivierter Erregungskreise und auch der verfügbaren Masse an erregbarem Substrat. Diese multiplen Reentry-Kreise rufen eine ungeordnete elektrische Aktivität hervor, eine geordnete Vorhofkontraktion ist nicht mehr möglich [25]. Diese Hypothese hat sich in experimentellen Untersuchungen bereits nachweisen lassen. Auch mit weiteren klinischen Beobachtungen lässt sich diese Theorie nach heutiger Ansicht in Einklang bringen, sodass sie als akzeptiert gilt [2]. Eine wichtige Rolle im genannten Modell spielt dabei auch das linke Atrium (LA). Untersuchungen, unter anderem von Mansour et al., konnten zeigen, dass die Refraktärzeit des Gewebes im rechten Atrium verlängert ist und im Bereich des LA schnellere Aktivierungsfrequenzen für Vorhofflimmern auftreten [26].

1.4.2 Fokale Aktivität - die Bedeutung der Pulmonalvenen

Die Studie von Haissaguerre et al. widerlegt jedoch 1998 erstmals die Ansicht, dass die Arrhythmie ausschließlich auf kreisende atriale Erregungen zurückzuführen ist [6]. Es wurde das Auftreten von VHF durch ektope Foci im Bereich der Pulmonalvenen und der beiden Vorhöfe beschrieben. 94 Prozent dieser Foci, die zur

Initiierung von sogenanntem fokalen VHF beitragen, befinden sich dabei im Bereich der ostialen Pulmonalvenen. Weitere Lokalisationen sind die posteriore Hinterwand des LA, die Crista terminalis, der atriale Bereich um die Vena cava superior und den Koronarvenensinus [6]. Folglich wurde besonders der Übergangsbereich zwischen dem LA und den Pulmonalvenen intensiv untersucht. Es ist dabei nachgewiesen, dass die Pulmonalvenen myokardiale Wandanteile mit Ausläufern in das LA besitzen. Diese Ausläufer, die sich in besonderer Dicke und Anzahl in den oberen PVs finden lassen, sind zirkulär, spiralförmig oder manchmal auch maschenartig angeordnet mit einer Länge von 10 bis 30 Millimetern [27]. Diese zeigen eine stark inhomogene Gewebetextur mit zunehmender Fibrosierung im Bereich des linken Atriums [28]. Diese Diskontinuitäten in den Ausläufern können aufgrund spezieller elektrophysiologischer Eigenschaften und einer verlangsamten Leitfähigkeit Grundlage für die Entstehung von Mikro-Reentrykreisen sein, die ausgehend von den Pulmonalvenen ins linke Atrium weitergeleitet werden [29,30]. Zusätzlich zu diesen morphologischen Besonderheiten der Pulmonalvenen lassen sich auch spezielle elektrophysiologische Charakteristika herausarbeiten. Die Refraktärzeit des Gewebes im Bereich der PV ist verkürzt im Vergleich zu der des linken Atriums, was das Persistieren von VHF weiter fördert und unterhält. Auch die Erregungsleitung vom LA in die PV findet deutlich schneller statt als in die gegensätzliche Richtung [31]. Weiterhin ist beschrieben, dass die pulmonalvenösen Myozyten besondere ionale Eigenschaften unter atrialer Stimulation zeigen, sodass die Entladungsfrequenz jener erhöht ist [32]. Die Entdeckung dieser Mechanismen hat entscheidend zur Weiterentwicklung der Ablationstechniken für Vorhofflimmern beigetragen und legte den Grundstein für die Entwicklung des Konzeptes der Pulmonalvenenisolation.

Es kann heute davon ausgegangen werden, dass beide gerade beschriebenen Theorien Anteil am komplexen Mechanismus der Entstehung und des Unterhalts von VHF haben. Denn die häufig nachgewiesenen ektope Foci aus den Ostien der Pulmonalvenen stellen eine Triggerarrhythmie für das Auftreten der nachfolgenden multiplen Kreiserregungen im linken Atrium dar [33].

1.4.3 Atriales Remodelling

Es konnte gezeigt werden, dass sich VHF selbst unterhält und somit zur Persistenz neigt. Bereits erste Befunde von Wijfels 1995 anhand eines Tiermodells beschrieben eine Chronifizierung der Arrhythmie durch einen Prozess des „elektrischen

Remodellings" [34]. Dabei führte durch wiederholte atriale Stimulation erzeugtes VHF zu einer Verkürzung der effektiven Refraktärzeit im Vorhofmyokard und somit zu einer Verringerung der atrialen Wellenlänge. Es zeigte sich dadurch eine progressive Verlängerung der einzelnen Episoden bis abschließend sieben Tage lang andauerndes VHF vorlag. Die Verkürzung der Refraktärzeit war dabei bei niedrigen Grundfrequenzen ausgeprägter als bei höheren, das heißt die physiologische Frequenzadaptation wurde aufgehoben. Dieses Phänomen des „elektrischen Remodellings" war jedoch vollständig reversibel, sodass es nach Konversion in den Sinusrhythmus nach wenigen Tagen zur Normalisierung der atrialen Refraktärzeit kam [34]. Grundlage des „elektrischen Remodellings" auf elektrophysiologischer Ebene ist dabei eine myozytäre Kalziumüberladung durch verstärkten Kalziumeinstrom über L-Typ-Kalziumkanäle. Dies ist die Folge der erhöhten Entladungsfrequenz der Myozyten während der Arrhythmie. Es kommt nachfolgend zu einer Abnahme der Refraktärzeit durch die Inaktivierung einwärts gerichteter Kalziumströme als Feedbackmechanismus und damit zur Verkürzung des Aktionspotentialplateaus [35]. Längerfristig zeigt sich zur Aufrechterhaltung eines verminderten Kalziumeinstroms in die Zellen eine Herunterregulation von einwärts gerichteten Kalziumkanälen durch eine Expressionsminderung deren α -Untereinheit. Dagegen folgt eine vermehrte Expression von einwärts gerichteten Kaliumkanälen [36,37]. Ein erhöhter Druck im Atrium verstärkt zusätzlich das Phänomen des „elektrischen Remodellings" [38].

Ein weiterer interessanter Aspekt ist bezüglich der Herzinsuffizienz als prädisponierende Erkrankung für VHF zu nennen. Bei einer bestehenden linksventrikulären Dysfunktion kommt es zu einer erheblichen atrialen Fibrosierung, was eine frequenzabhängige Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und der effektiven Refraktärzeit der Myozyten nach sich zieht [39]. Auch dies ist auf die Veränderung ionaler Ströme zurückzuführen, wie etwa eine erhöhte Aktivität des Natrium-Kalzium-Exchangers in den Zellen [40]. Diese Erkenntnis verdeutlicht eindrucksvoll den heterogenen Mechanismus von VHF in verschiedenen Patientengruppen für den klinischen Alltag, zum Beispiel bezüglich der verschiedenen Wirkungsweise von Antiarrhythmika in Abhängigkeit der bestehenden Grunderkrankung [41].

Die tachykarde Herzrhythmusstörung scheint ihrer Persistenz Vorschub zu leisten. Durch sich wiederholende Vorhofflimmerepisoden wird deren Induzierbarkeit und Dauer gesteigert [41]. Da jedoch, wie bereits erwähnt, alle Veränderungen, die durch das „elektrische Remodelling" bedingt sind, vollständig reversibel sind, müssen wei-

tere Faktoren bedacht werden. Neben dem genannten Mechanismus findet zusätzlich ein struktureller Umbau des linken Atriums statt. Dieses Remodelling geschieht entweder als Folge der Arrhythmie oder ist der prädisponierende Faktor dieser. Auch zahlreiche kardiale und extrakardiale Erkrankungen, die häufig in VHF münden, modifizieren das Substrat, nämlich das Atrium. Durch Schädigung der atrialen Matrix kommt es auf intrazellulärer Ebene zu einer Hypertrophie und ebenfalls einer Nekrose von Myozyten. Auf extrazellulärer Ebene zeigt sich eine verstärkte Fibrosierung des atrialen Gewebes sowie entzündliche Infiltrate und eine Anhäufung von Amyloid [2]. Diese strukturelle Inhomogenität im Gewebe führt weiterhin zu veränderten elektrischen Leitungseigenschaften oder sogar zu einem lokalen Leitungsblock, verursacht durch die Trennung einzelner Myozytenstränge. Dies begünstigt die Entstehung von Reentrykreisen im Atrium und unterhält somit das VHF [42,43]. Einige der dabei ablaufenden ursächlichen physiologischen Prozesse werden nachfolgend kurz zusammengefasst.

Patienten mit chronischem Vorhofflimmern über eine längere Dauer weisen vermehrte Mengen an intrazellulärem Bindegewebe in den Atria auf [44,45]. Über eine vermehrte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen wie Hypertonus eine besondere klinische Bedeutung hat, werden fibröse Umbauprozesse im Vorhofmyokard begünstigt [46]. Studien zeigten, dass es bei Patienten mit chronischem VHF zur vermehrten lokalen Expression des Angiotensin-konvertierenden Enzyms im Atrium kommt [44]. McEwan et. al. beschrieben zudem, dass ein Anstieg von Angiotensin II im Vorhofmyokard die Proliferation von Fibroblasten fördert, um nur einige Beispiele zu nennen [47]. Durch die Kalziumüberladung in den Myozyten aufgrund der hohen Frequenz der Membrandepolarisation während des VHF kommt es zusätzlich zur intrazellulären Mitochondrienschädigung und deren Hyperplasie, was eine Destruktion der kontraktilen Filamente in den Myozyten induziert. Auch die kalziumabhängige Protease Calpain I bewirkt unter anderem die Induktion von Apoptose in bereits ischämisch geschädigten Zellen [48].

Es zeigt sich also zusammenfassend, dass zahlreiche ablaufende Prozesse in den Vorhöfen, die hier bei weitem nicht alle im Detail beschrieben sind, zum Remodelling derer und somit zur Pathophysiologie von VHF und dessen Chronifizierung beitragen. Diese Vorgänge des strukturellen atrialen Umbaus führen nun auch zu einer

Dilatation der Vorhöfe, was wiederum die leichtere Induktion von erneutem VHF begünstigt [49].

1.5 Symptomatik und klinischer Verlauf von Vorhofflimmern

Das klinische Bild von Vorhofflimmern reicht von einer fehlenden Symptomatik bis hin zu ausgeprägten Symptomen. Asymptomatische, sogenannte "stille" Episoden von VHF sind selbst bei sonst symptomatischen Patienten häufig [50,51]. Die sichere Diagnose von Vorhofflimmern wird laut den aktuellen Leitlinien der ESC von 2016 mittels EKG-Dokumentation gestellt. Beim Nachweis von Vorhofflimmern ist die Suche einer zugrundeliegenden kardialen oder extrakardialen Grunderkrankung zudem von entscheidender Bedeutung [2].

Aufgrund der fehlenden atrioventrikulären Synchronisation bei VHF sowie teilweise tachykarden Kammerfrequenzen kommt es zu einem Abfall des Herzzeitvolumens und somit des Blutdrucks. Dies führt zu den mit VHF assoziierten Beschwerden verbunden mit einer eingeschränkten physischen Leistungsfähigkeit [52]. Die Art und Stärke der Symptome der atrialen Arrhythmie variieren dabei erheblich und sind oft unabhängig von der objektiven Erkrankungsschwere [53]. Es zeigen sich als häufige Symptome wahrgenommene Palpitationen oder Belastungsdyspnoe mit Leistungsminderung. Diese Palpitationen können subjektiv als Herzstolpern oder auch als Herzrasen mit verschiedener Intensität wahrgenommen werden. In einigen Fällen sind bei schnellübergeleitetem VHF auch Schwindelanfälle oder Synkopen beschrieben [54]. Die Inzidenz, wie häufig tatsächlich asymptomatisches VHF vorliegt, schwankt dabei beträchtlich. Mit einer Häufigkeit 10 bis 40 Prozent ist die Arrhythmie ohne Begleitsymptome in Studien beschrieben, wobei die Detektion eines großen Anteils an asymptomatischen Episoden durch die lückenlose Dokumentation dieser mittels moderner Schrittmacherspeicher zu erklären ist [55,56]. Asymptomatisches und häufig undiagnostiziertes Vorhofflimmern stellt somit ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall als Folgeereignis der Erkrankung dar [57].

Zur Beurteilung der klinischen Symptomatik dieser Herzrhythmusstörung wurde von der European Heart Rhythm Association eine Bewertungsskala, der EHRA-Score, entwickelt. Dieser unterteilt das Patientenkontinuum, je nach Intensität der Symptome, in vier Klassen, wobei Klasse I asymptomatischem VHF entspricht und Klasse IV einer ausgeprägten Symptomatik mit Einstellung der normalen alltäglichen Aktivität. Er dient der schnellen und einfachen Evaluation in der Langzeitbeobachtung der Patien-

ten und ist auch als Hilfsmittel für die symptomorientierte Therapieentscheidung geeignet [58].

Vorhofflimmern zeigt aus klinischer Sicht ohne entsprechende Behandlung einen chronischen Verlauf. Bei der Erstmanifestation treten häufig unregelmäßige, kurze und selbstlimitierende Phasen auf. Diese gipfeln im weiteren Verlauf ohne Einleitung einer Therapie in häufigeren und langanhaltenden Episoden bis hin zur Entstehung von persistierendem VHF, das nicht spontan terminiert [2]. Ist auch durch eine Kardioversion, medikamentös oder elektrisch, keine Konversion in den Sinusrhythmus mehr möglich, hat der Krankheitsverlauf seinen Endpunkt erreicht. Die Rhythmusstörung besteht permanent [59].

1.6 Klassifikation von Vorhofflimmern

Eine bewährte Einteilung von VHF in fünf Typen, die die klinische Progression von VHF widerspiegelt, bleibt auch nach den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2016 weiterhin bestehen und wurde modifiziert [2]. Von erstmals diagnostiziertem Vorhofflimmern spricht man bei jedem Patienten, der sich das erste Mal mit dieser Arrhythmie vorstellt, unabhängig von der Dauer der Episoden und der Schwere oder Art der Symptomatik. Als paroxysmales Vorhofflimmern (pxVHF) werden spontane selbstterminierende Episoden innerhalb 48 Stunden klassifiziert. Es ist jedoch auch eine Dauer von bis zu sieben Tagen bei paroxysmalem VHF möglich. Episoden, die innerhalb der ersten sieben Tage mittels Kardioversion beendet werden, können nun aktuell gemäß den neuen Leitlinien auch als paroxysmal bezeichnet werden. Vorhofflimmern wird als persistierend (perVHF) eingestuft, wenn die Arrhythmie länger als sieben Tage konstant andauert oder eine Beendigung der Episode durch Kardioversion, elektrisch oder medikamentös, nach sieben Tagen oder mehr notwendig ist. Langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern besteht ein Jahr oder länger, bevor eine Rhythmuskontrolle mit dem Erzielen eines Sinusrhythmus angestrebt wird. Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn die Arrhythmie als akzeptiert gilt, sowohl von den Patienten als auch vom behandelnden Arzt. Rhythmuserhaltende Maßnahmen werden in diesem Stadium nicht mehr durchgeführt [2]. Die fünf Typen von Vorhofflimmern von der ersten Diagnose bis zu permanentem Vorhofflimmern werden in Abbildung 1.2 veranschaulicht.

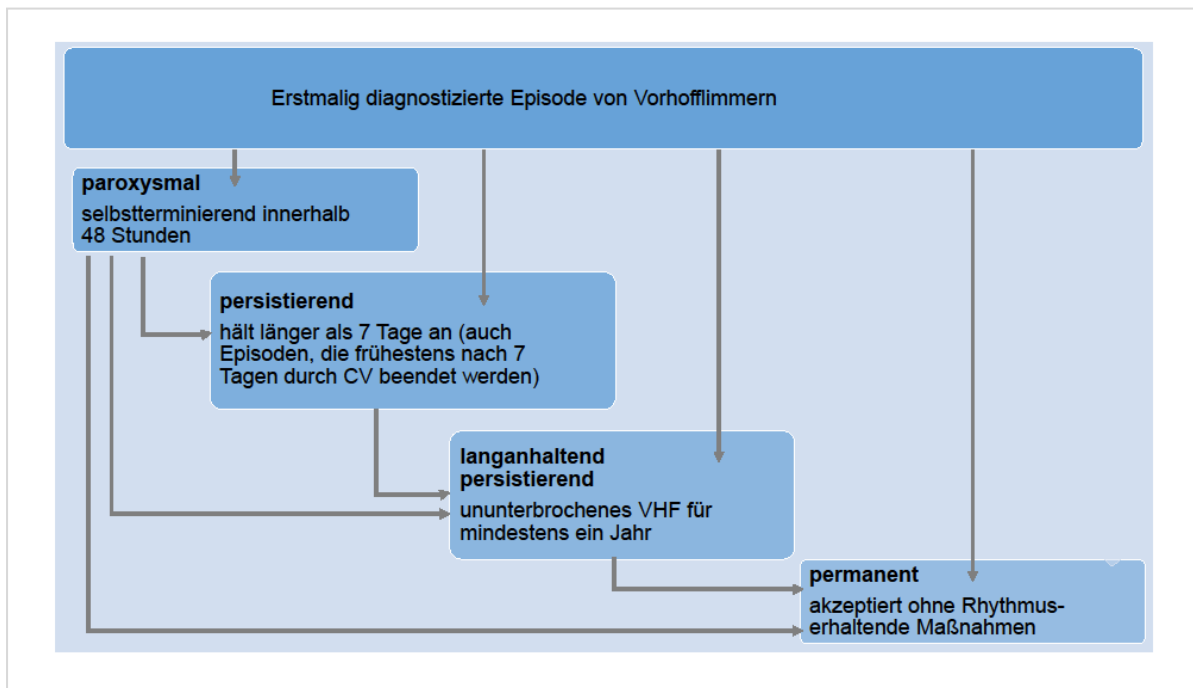


Abbildung 1.2 Die Klassifikation von VHF nach Kirchhof et. al (2016) [2]: die Tendenz zur Progression der Erkrankung ist sichtbar

Das „Canadian Registry of Atrial Fibrillation“ (CARAF) beobachtete Patienten mit der Diagnose paroxysmales VHF über acht Jahre hinweg. Nach einem Jahr hatten bereits neun Prozent der Patienten persistierendes Vorhofflimmern, nach fünf Jahren 25 Prozent. Es zeigte sich eine langsame aber stetige Chronifizierung der Herzrhythmusstörung [60]. Nur bei einem kleinen Anteil der erkrankten Patienten, zwei bis drei Prozent, sistiert die Progression, sodass eine paroxysmale Form von VHF über sogar mehrere Jahrzehnte vorliegt [59]. Welche Indikatoren dieses Fortschreiten der Arrhythmie hin zur persistierenden Form begünstigen, wurde ebenfalls untersucht. Es zeigen sich Ergebnisse, die auch die komplexe Pathophysiologie der Erkrankung widerspiegeln. In der Studie der CARAF erwiesen sich ein hohes Alter und ein dilatiertes linkes Atrium etwa als unabhängige Prädiktoren. Bemerkenswerterweise hatte eine vorbestehende Herzinsuffizienz oder die Einnahme von Antiarrhythmika in dieser Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung [60]. Vor allem die Vorhofgröße des linken Atriums zeigt sich dabei in zahlreichen Untersuchungen als bedeutender Einflussfaktor. Einerseits war der linksatriale Diameter bei Patienten, die im Laufe des Krankheitsverlaufes persistierendes VHF entwickelten, bereits zu Beginn der Beobachtung vergrößert, andererseits kam es während der Progression von VHF hin zur persistierenden Form nochmals zu einer weiteren Dilatation dessen [61]. Kodie et al. konnten ebenfalls zeigen, dass ein dilatiertes lin-

kes Atrium und ein hohes Alter den Übergang von paroxysmalem zu persistierendem VHF signifikant begünstigen [62].

1.7 Prognose und Folgeereignisse

Vorhofflimmern hat große klinische Bedeutung aufgrund seiner ungünstigen Prognose im Krankheitsverlauf bezüglich auftretender Folgeerkrankungen. Patienten mit dieser Herzrhythmusstörung erkranken deutlich häufiger an einer Herzinsuffizienz oder einem Schlaganfall als Patienten im Sinusrhythmus [63,64]. Die Arrhythmie führt als unabhängiger Risikofaktor zu einer Steigerung der Mortalität auf das 1.5-fache bei Männern und auf das sogar 2.2-fache bei Frauen. Diese erhöhte Mortalität ist ebenfalls zurückzuführen auf die Progression einer Herzinsuffizienz, koronare Ereignisse oder einen Schlaganfall als Folge von VHF [64]. Der apoplektische Insult stellt dabei die schwerste Komplikation von VHF dar. Bei 10 bis 30 Prozent der Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, bestand bereits vor dem Vorfall VHF oder es wurde nachfolgend diagnostiziert [65,66]. Physiologisch lässt sich das erhöhte Risiko für ein thromboembolisches Folgeereignis wie eine kardiogene Embolie oder einen ischämischen Schlaganfall durch den hämodynamischen Stillstand und das veränderte Strömungsprofil in den Vorhöfen erklären. Dies ist die Folge des Verlustes der Vorhofkontraktion während VHF und führt über die daraus resultierende Stase zur erhöhten Bildung von intrakardialen Thromben mit der Möglichkeit einer arteriellen Embolie [67]. Zudem kommt es durch die Schädigung des Myokards während der Arrhythmie und das nachfolgende strukturelle atriale Remodelling zu einer Expression von prothrombotischen Faktoren im Vorhofendothel. Eine zusätzliche systemische Aktivierung des Gerinnungssystems sowie die Freisetzung von Entzündungsfaktoren sind ebenfalls nachgewiesen. Diese Prozesse münden in einem prothrombotischen atrialen Milieu, insbesondere im linken Vorhofohr, mit zusätzlich erhöhtem Risiko der Thrombusbildung [68,69]. Als weitere Prädispositionen, die in Kombination mit dieser Arrhythmie zu einem erhöhten Risiko für einen apoplektischen Insult führen, zeigten sich in zahlreichen Studien ein bereits stattgehabter Schlaganfall oder eine transischämische Attacke, eine bestehende Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, eine manifestierte koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und ein fortgeschrittenes Lebensalter [63,70,71].

1.8 Therapeutische Strategien für Vorhofflimmern

Nach der erstmaligen klinischen Diagnose von VHF sollte die initiale Bewertung und Behandlungsplanung des Patienten nach den aktuellen Leitlinien der ESC auf fünf folgenden Hauptkriterien basieren: das Erreichen hämodynamischer Stabilität und Symptomreduktion durch Akuttherapie (z.B. durch Kardioversion), die Behandlung prädisponierender Grunderkrankungen und anderer Auslösefaktoren von VHF (z.B. eine Sepsis), die Reduzierung des Schlaganfallrisikos durch orale Antikoagulation, Herzfrequenzkontrolle und die Beurteilung der Notwendigkeit einer rhythmuserhaltenden Therapie (Abbildung 1.3) [2].

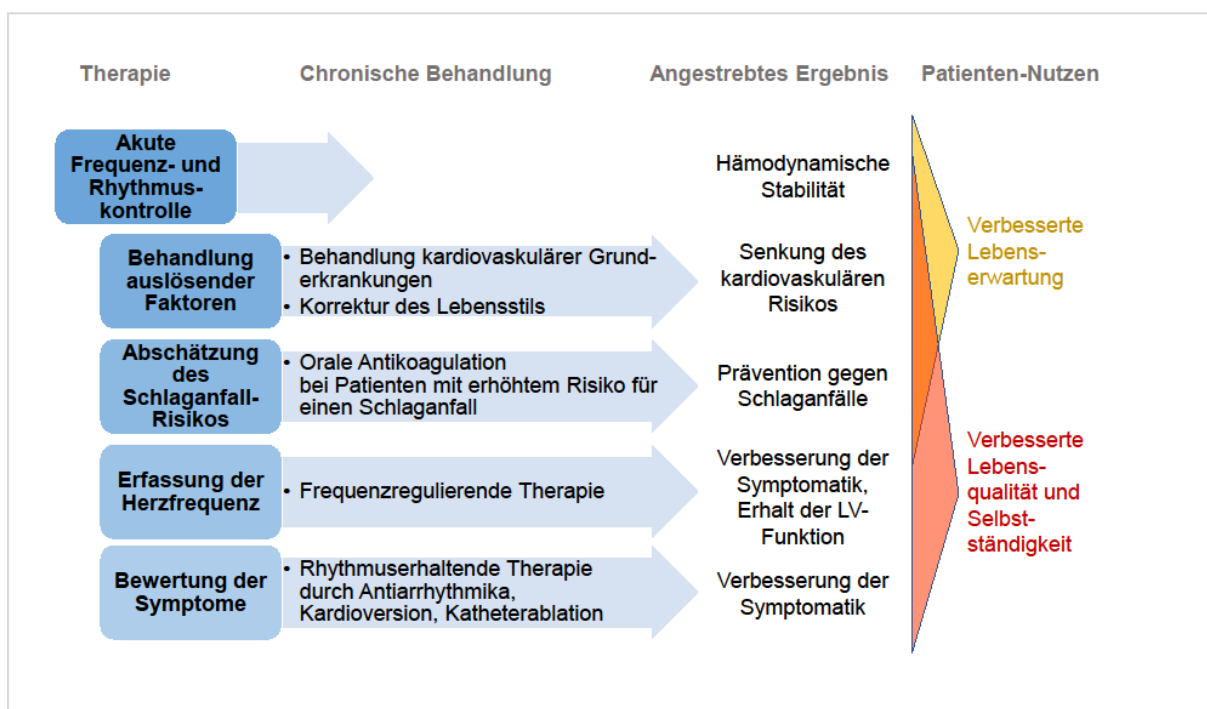


Abbildung 1.3 Kriterien für die akute und chronische Behandlung von Patienten mit VHF nach Kirchhof et. al (2016) [2]: angestrebte kardiovaskuläre Ziele und Nutzen für den Patienten

Diese Empfehlung der ESC beinhaltet einerseits therapeutische Aspekte mit Auswirkungen auf die weitere Prognose des Patienten. Die erhöhte Mortalität von VHF soll dabei gesenkt werden durch die Behandlung von kardiovaskulären Grunderkrankungen sowie durch die Prävention vor Schlaganfällen. Andererseits werden Therapien mit vorwiegend symptomatischem Nutzen impliziert, wie die Frequenz- und Rhythmuskontrolle [2]. Das Behandlungskonzept der Frequenzkontrolle zielt dabei auf die Regulierung der Kammerfrequenz auf ein physiologisches Niveau bei gleichzeitigem Fortbestehen von Vorhofflimmern ohne Versuch der Kardioversion ab. Dies ge-

schieht durch die Reduktion der atrioventrikulären Überleitungsfrequenz. Die Rhythmuskontrolle dagegen verfolgt als Ziel die Herstellung und den Erhalt des Sinusrhythmus mittels antiarrhythmischer medikamentöser Therapie, elektrischer Kardioversion oder Katheterablation. Welche Behandlungsstrategie verfolgt wird, sollte bei jedem Patienten individuell abgewogen werden. Ausschlaggebend sind unter anderem die Schwere der Symptomatik und die hämodynamische Beeinträchtigung sowie die Möglichkeit des zumindest mittelfristigen Erhalts des SR [1].

1.8.1 Antikoagulation

Die Thromboembolieprophylaxe ist ein wichtiger Bestandteil der umfassenden Behandlung von VHF. Die medikamentöse Therapie mit oralen Antikoagulanzen kann einen Großteil der ischämischen Schlaganfälle als Folge der Arrhythmie verhindern und somit auch die Mortalität diesbezüglich senken [72,73]. Hart et al. zeigten 2007 in einer Metaanalyse, dass durch eine Antikoagulation bei Patienten mit VHF mittels eines Vitamin-K-Antagonisten das Risiko für einen Schlaganfall um 64 Prozent gesenkt werden kann. Bei einer Therapie mittels Thrombozytenaggregationshemmern wurde eine Reduktion des Risikos um 22 Prozent beschrieben [72]. Die seit 2010 beginnend auf dem Markt befindlichen neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), eingeschlossen dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran und den Faktor Xa Inhibitoren (Edoxaban, Apixaban und Rivaroxaban), sind diesbezüglich ebenso effektiv wie ein Vitamin-K-Antagonist. Sie verhindern ischämische Schlaganfälle als Folge der Arrhythmie sogar noch besser und führen seltener zu intrakraniellen Blutungen [74–77]. Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien wieder. Bei geeigneten Patienten (ohne mechanischen Herzklappenersatz oder Mitralklappeninsuffizienz) wird die orale Antikoagulation durch ein NOAK gegenüber einem Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt. Bei dem Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten sollte der Zielwert des INR 2.0 bis 3.0 betragen. Thrombozytenaggregationshemmer sind den anderen Antikoagulanzen bei der Thromboembolieprävention unterlegen. Eine Monotherapie mit diesen wird aktuell somit nicht empfohlen [2].

Das Risiko für einen apoplektischen Insult bei Patienten mit VHF lässt sich anhand von klinischen Risikofaktoren abschätzen. Diese werden anamnestisch erhoben und nachfolgend durch den CHA₂DS₂-VASc-Score der ESC zusammengefasst (Abbildung 1.4). Dieser Score gilt leitliniengemäß als wichtigster Parameter für die Ein-

schätzung der weiteren antithrombotischen Therapie. Bei einem Wert von zwei oder mehr bei Männern, beziehungsweise drei oder mehr bei Frauen, wird eine orale Antikoagulation empfohlen, da dessen Profit eindeutig gegenüber dem Blutungsrisiko unter Antikoagulationstherapie überwiegt. Wie sich zeigt, wurde nach aktuellen Erkenntnissen das weibliche Geschlecht als unabhängiger Prädiktor damit abgewertet. Patienten ohne Risikofaktoren benötigen dabei keine medikamentöse Schlaganfallprophylaxe. Bei nur einem klinischen Risikofaktor (bei Frauen zwei) kann eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen für den Patienten von Nutzen sein. Es muss jedoch in diesem Fall individuell und unter strengen Kriterien das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis mit dem Blutungsrisiko unter dieser Antikoagulation abgewogen werden [2].

	Klinischer Befund	Punkte
C	Herzinsuffizienz (objektiver Nachweis für eine verminderte EF ^a des LV oder Symptome einer Herzinsuffizienz)	1
H	arterielle Hypertonie (>140/90 mmHg)	1
A	Alter 75 Jahre oder älter	2
D	Diabetes mellitus (Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Blutzucker >125mg/dl nüchtern)	1
S	früherer Schlaganfall/Thromboembolie/transitorische ischämische Attacke	2
V	Gefäßerkrankung (früherer Myokardinfarkt/aortale Plaque/periphere arterielle Verschlusskrankheit)	1
A	Alter 65 bis 74 Jahre	1
Sc	Geschlechtskategorie weiblich	1

^a Ejektionsfraktion

Abbildung 1.4 Klinische Risikofaktoren für ein thromboembolisches Folgeereignis nach Vorhofflimmern mit Bewertung im CHA₂DS₂-VASc-Score nach Kirchhof et al. (2016) [2]

1.8.2 Frequenzkontrolle versus Rhythmuskontrolle

Ob eine Senkung der Ventrikelfrequenz durch eine Verlangsamung der Reizleitung am AV-Knoten als alleinige therapeutische Maßnahme vor- oder nachteilig gegenüber der Rhythmuskontrolle ist, wurde in der Vergangenheit vielfach diskutiert. Betrachtet man die Ergebnisse der großen Studien wie AFFIRM oder RACE war im Vergleich der Rhythmus- und Frequenzkontrolle kein wesentlicher Überlebensvorteil durch die Therapie mittels rhythmuserhaltender konservativer Maßnahmen nachweisbar [78,79]. Es zeigte sich zudem kein Unterschied bezüglich der Häufigkeit auf-

tretender Schlaganfälle zwischen Patienten, die eine rhythmus- oder eine frequenzkontrollierende Behandlung erhielten [78,80]. Die Rehospitalisierungsrate bei Patienten mit rhythmuserhaltender Therapie war im Studienverlauf jedoch signifikant erhöht [78]. Die 2008 veröffentlichte Untersuchung AF-CHF von Roy et al. spiegelt die Erkenntnisse der AFFIRM-Untersuchung wider. Eingeschlossen wurden Patienten mit Herzinsuffizienz (LV-EF<35%) und VHF. Beim primären Endpunkt der kardiovaskulären Mortalität ergab sich bei einer Nachsorge von mindestens zwei Jahren kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsstrategien [81].

Ein wichtiger zu nennender Aspekt diesbezüglich ist jedoch die langfristige Stabilität des SR nach durchgeführten rhythmuserhaltenden Maßnahmen mittels Kardioversion und nachfolgender medikamentöser antiarrhythmischer Therapie. In den angeführten Untersuchungen verblieben im Langzeitverlauf nur 40 bis 60 Prozent der Patienten im Sinusrhythmus. In der AFFIRM-Studie etwa wiesen in der Rhythmusgruppe nach fünf Jahren 63 Prozent einen SR auf (35% in der Frequenzgruppe) [78]. In der RACE-Studie zeigten bei der Nachuntersuchung nach zwei Jahren sogar nur 39 Prozent der Patienten in der Rhythmusgruppe weiterhin einen SR (10% in der Frequenzgruppe) [79]. Ein langfristiger Erhalt des SR durch bessere rhythmuserhaltende Maßnahmen kann die genannten Ergebnisse somit in Frage stellen und Vorteile zugunsten der Rhythmuskontrolle aufweisen, denn in der AFFIRM-Studie zeigte sich zugleich unter rhythmuserhaltender Therapie beim möglichen Erhalt des SR während des Follow-Ups (mittleres FU von 3.5 Jahren) eine Senkung der Mortalität um 50 Prozent [82].

Hsu et al. beschrieben 2004 zudem, dass es bei Patienten mit VHF und einer zusätzlichen Herzinsuffizienz zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären EF um 21 Prozent nach linksatrialer Katheterablation kam, insofern der SR im Verlauf erhalten werden konnte. Dies zeigte nachfolgend eine erhöhte Belastbarkeit des Patienten [83]. Es konnte nach neuestem Stand der Forschung zudem nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche Katheterablation zur nachfolgenden Abnahme des linksatrialen Volumens führt [84]. Dies verhindert zudem Rezidive von VHF. Insgesamt dürfte sich die gezeigte postablative verbesserte linksventrikuläre Funktion im langfristigen Verlauf ebenfalls auf die Mortalität auswirken, was in diesem Fall wieder für die Rhythmuskontrolle spricht. Wie bereits erwähnt, spielen dabei auch moderne Technologien für die Katheterablation zur PVI eine wichtige Rolle, da sie den Erhalt

des SR im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie der Rhythmuskontrolle verbessern, wie Piccini et al. in ihrer Metaanalyse beschreiben [85].

1.8.3 Strategie Frequenzkontrolle

Eine frequenzregulierende Behandlung ist bei allen Patienten indiziert und führt zur Verbesserung der durch Vorhofflimmern hervorgerufenen Symptome, deren Auslöser häufig die verursachte Tachyarrhythmie darstellt. Zudem leistet diese Therapie einen wichtigen Beitrag zum Erhalt der linkventrikulären Funktion und folglich der Herzleistung [86].

Antiarrhythmische Medikamente, die Einfluss auf die Leitungskapazität des AV-Knotens haben und somit die Reizüberleitung in den Ventrikel verlangsamen, ermöglichen eine Regulierung der Herzfrequenz. Nach den aktuellen Leitlinien der ESC kann eine langfristige Frequenzkontrolle mittels Betablockern, einem Digitalispräparat, den Kalziumantagonisten Diltiazem und Verapamil oder einer Kombinationstherapie durchgeführt werden [2], wobei Kalziumantagonisten und Betablocker nicht kombiniert werden sollten. Betablocker stellen dabei häufig die Medikation der ersten Wahl dar. Kalziumantagonisten sind geeignet für die frequenzregulierende Therapie bei Patienten ohne hochgradige Einschränkung der linksventrikulären EF (LV-EF >40%) und führen zur Verbesserung der Symptomatik. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz sind sie aufgrund der negativ inotropen Wirkung nicht empfohlen [2]. Die optimale zu erreichende Ziel-Herzfrequenz ist dabei unklar. Neuere Daten geben Hinweise, dass eine moderate Frequenzkontrolle mit einer therapeutischen initialen Zielfrequenz unter 110/min in Ruhe ausreichend zur Symptomreduktion ist. Zudem zeigte sich bei dieser angestrebten moderaten Zielfrequenz kein Unterschied bezüglich klinischer Komplikationen oder zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz im Vergleich zur früher üblichen strikten Frequenzregulierung (Ruhefrequenz 80/min) [87].

Bei therapeutischem Versagen der Frequenzkontrolle durch Medikamente, muss eine Ablation des AV-Knotens zur Unterbrechung der atrioventrikulären Reizüberleitung erwogen werden. Dies erfordert zudem eine vorherige Implantation eines Herzschrittmachers [2].

1.8.4 Strategie Rhythmuskontrolle

Die Wiederherstellung sowie der Erhalt des SR ist ein wichtiger Bestandteil der Behandlungsstrategie von VHF und sollte bei hochsymptomatischen Patienten (EHRA-Score II-IV) durchgeführt werden. Durch die rhythmuserhaltende Therapie wird eine Reduktion der Symptomatik angestrebt, wenn die Möglichkeiten der Frequenzkontrolle diesbezüglich erschöpft sind [2]. Zudem profitieren, wie bereits zuvor kurz diskutiert, Patienten mit VHF und zugleich hochgradiger Herzinsuffizienz von einer Rhythmisierung mittels Katheterablation, indem das Überleben dieser positiv beeinflusst wird. Die kürzlich publizierte CASTLE-AF Studie bestätigt dies eindrucksvoll [88]. Unterzogen sich Patienten mit diagnostizierter Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II-IV) zusätzlich einer Katheterablation von VHF, sank die Wahrscheinlichkeit zu Versterben innerhalb der dreijährigen Beobachtungszeit (medianes FU 37.8 Monate) im Vergleich zur rein antiarrhythmisch medikamentös behandelten Kontrollgruppe signifikant (28.5% vs. 44.6%, *Hazard Ratio*=0.62, 95%-KI 0.43-0.87, $p < 0.007$). Auch ein Vergleich der Rehospitalisierungsrate zur Behandlung der Herzinsuffizienz in beiden Gruppen (Ablationsgruppe 20.7% vs. Kontrollgruppe 35.9%) über diesen Zeitraum spiegelt den positiven Effekt der Katheterablation auf das Überleben wider [88].

Für die initiale Wiederherstellung des SR bei anhaltendem VHF ohne spontane Terminierung oder bei ausgeprägter Symptomatik kann dabei als Verfahren die elektrische oder die pharmakologische Kardioversion (CV) genutzt werden. Bei der elektrischen CV werden in einer Kurznarkose mittels Defibrillator R-Zacken-synchron elektrische Schocks abgegeben [89]. Die Erfolgschancen für eine zumindest kurzfristige Überführung des Patienten in den SR betragen aufgrund verbesserter Techniken nahezu 100 Prozent [90,91]. Die elektrische CV wird den aktuellen Leitlinien gemäß insbesondere bei Patienten mit akuter hämodynamischer Instabilität unter neu aufgetretenem VHF empfohlen [2]. Für die weniger effektive medikamentöse CV kommen in Deutschland AADs der Klasse III (Amiodaron, Vernakalant) oder der Klasse Ic (Flecainid, Propafenon) zum Einsatz. Allerdings beträgt die Konversionsrate in den SR bei kurz andauerndem VHF nur etwa 50 Prozent [92]. Zudem beinhaltet eine Kardioversion in den SR bei nicht antikoagulierten Patienten ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, sodass eine Vorbehandlung durch ein orales Antikoagulanz drei Wochen vor geplanter Kardioversion mit Fortführung bis zu vier Wochen danach erfolgen muss [2].

Zur dauerhaften Stabilisierung und einer Rezidivprophylaxe bei Patienten mit symptomatischem VHF finden ebenfalls AADs in der langfristigen rhythmuserhaltenden Therapie Anwendung. Es stehen im Wesentlichen fünf Substanzen an AADs der Klasse I und III zur Verfügung: Dronedaron, Flecainid, Propafenon, Sotalol und Amiodaron. Die Dauermedikation mit diesen Substanzen zielt vor allem darauf ab, die häufig ausgeprägte Symptomatik der Arrhythmie zu verringern [2]. Die Erfolgsaussichten einer rein medikamentösen Rhythmuskontrolle zur Etablierung eines stabilen SR sind dabei jedoch mäßig. In einer Metaanalyse von Lafuente-Lafuente et al. aus dem Jahr 2012 wurde in ausgewählten Studien die rhythmuserhaltende Langzeittherapie durch verschiedene AADs bei VHF mit einer Kontrollgruppe (Placebo, kein AAD oder nur AADs zur Frequenzkontrolle) verglichen und bezüglich auftretender Rezidive und Veränderungen der Mortalität analysiert. Es wurde dabei beschrieben, dass die Chance für ein Rezidiv von VHF unter der Medikation mittels Propafenon und Flecainid auf etwa 40 Prozent reduziert werden kann, unter der Medikation mittels Dronedaron auf 60 Prozent und mittels Amiodaron auf 20 Prozent. Es zeigte sich kein Effekt auf die Mortalität bei der Anwendung der eben genannten Medikamente im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nur Sotalol führte zu einer über zweifachen Steigerung dieser [93]. Jedoch treten unter einer antiarrhythmischen Dauertherapie häufig dadurch bedingte Nebenwirkungen wie induzierte Proarrhythmien auf. Flecainid und Propafenon zum Beispiel sollten aufgrund ihrer proarrhythmischen Effekte nur bei Patienten ohne eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und ohne koronare Herzkrankheit eingesetzt werden [2,94]. Amiodaron hat dabei das größte Wirkungsprofil der genannten Medikamente [95], verursacht jedoch ausgeprägte extrakardiale Nebenwirkungen an der Lunge, der Schilddrüse, der Leber, dem Auge oder der Haut [96]. Die Wahl des Antiarrhythmikums sollte daher individuell unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils getroffen werden. Amiodaron ist somit als Reservemittel die zweite Wahl bei der langfristigen Therapie von VHF [2].

Als wichtige rhythmuserhaltende kurative Behandlungsstrategie für VHF hat sich aus dem genannten Kontext in den letzten Jahrzehnten, wie bereits erwähnt, die linksatriale Katheterablation etabliert. Sie zeigt sich aufgrund moderner Techniken der medikamentösen Rhythmuskontrolle bei paroxysmalem VHF überlegen [97,98]. Morillo et al führten 2014 einen Vergleich zwischen der Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenzstrom und einer medikamentösen antiarrhythmischen Dauertherapie (AAD Klasse Ic oder III) bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durch.

Sie beschrieben nach einem FU von 24 Monaten nach der Intervention in der Ablationsgruppe eine deutlich geringe Rezidivrate von VHF (54.5% vs. 72.1% in der Medikamentengruppe) [97]. In einer ebenfalls 2014 erschienen Metaanalyse von Wynn et al. konnte auch für die persistierende Form von VHF eine höhere Effektivität der Katheterablation im Gegensatz zur medikamentösen dauerhaften Rhythmuskontrolle für den Erhalt des SR nachgewiesen werden. Nach der primären PVI war das Risiko für ein Rezidiv im Vergleich deutlich geringer als bei alleiniger medikamentöser Therapie (*Odds Ratio*=0.32, *95%-KI* 0.20-0.53, *p* <0.001). Limitierend für dieses Ergebnis ist jedoch die Tatsache, dass das Patientenkollektiv bei einigen in die Metanalyse eingeschlossenen Studien gemischt war aus Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF [99]. Auch in weiteren Untersuchungen, wie der von Mont publizierten im Jahr 2014, konnte die Überlegenheit dieser Therapieoption gegenüber der konservativen Antiarrhythmikagabe auch bei Patienten mit persistierendem VHF zumindest im kurzzeitigen FU von 18 Monaten erwiesen werden [100]. Der langfristige Nutzen der Katheterablation von VHF ist gerade bei Patienten mit persistierendem VHF jedoch weiterhin umstritten, weitere wissenschaftliche Daten müssen abgewartet werden [2]. Eine ausführliche Betrachtung dieser Therapieoption mit deren Indikation, Erfolgchancen und Komplikationen erfolgt im nächsten Kapitel 1.9.

1.9 Katheterablation von Vorhofflimmern

Die Entwicklung von kathetergestützten Ablationstechniken für VHF orientierte sich an bereits früheren chirurgischen Therapieansätzen, wie die von Cox et al. entwickelte Maze-Prozedur. Das 1996 bereits zweimal modifizierte operative Verfahren sollte VHF durch multiple lineare Inzisionen („Schnitt- und Nahttechnik“), die einem bestimmten Muster folgend angelegt wurden, unterbinden. Durch die chirurgische Kompartimentierung der Vorhöfe erfolgte aufgrund nachfolgender Narbenbildung eine elektrische Isolation, die atriale kreisende Erregungen bei Vorhofflimmern einschränken sollte. Diese auf der „Multiple-Wavelets“-Theorie basierende Technik schloss dabei die pathophysiologischen Aspekte der Substratmodifikation und der Elimination von Triggern ein, indem auch eine Isolation der Pulmonalvenen mittels angelegter Inzisionen erfolgte. Die Maze-Prozedur zeigte dabei hohe Erfolgsraten [101]. Diese Strategie wurde nachfolgend auch in interventionelle kathetergestützte Verfahren überführt. Haissaguerre et al. berichteten 1996 von einer Methode, bei der eine „Punkt-für-Punkt“ Ablation von VHF durch die Anlage von linearen Läsionen in

beiden Vorhöfen durchgeführt wurde. Bereits in dieser Studie zeigte sich, dass sich das Anlegen von rechtsatrialen Läsionen als ineffektiv erwies [102]. Zwei Jahre später wurden diese Beobachtungen gestützt, indem Haissaguerre die spontane Initiation von VHF durch ektope Foci aus den Ostien der Pulmonalvenen identifizierte, wie bereits in Kapitel 1.4.2 dargelegt. Die Bedeutung des linken Atriums mit den Pulmonalvenen und der daraus hervorgehenden Triggerfunktion für das Auftreten dieser Arrhythmie war bestätigt [6]. Zunächst wurde daraufhin Ende der Neunzigerjahre versucht, diese Trigger durch direkte punktförmige Ablation mit Hochfrequenzstrom innerhalb der Lungenvenen auszuschalten. Dies verhinderte bereits kurzzeitig das Wiederauftreten von VHF, brachte jedoch unerwünschte Nebeneffekte wie postablativ auftretende PV-Stenosen mit sich [103,104]. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten sich verschiedene Konzepte zur linksatrialen Ablation von VHF, die nachfolgend in Kapitel 1.9.2 dargestellt werden.

1.9.1 Indikation zur Katheterablation

Indiziert ist die primäre Katheterablation laut den aktuellen Leitlinien der ESC bei antiarrhythmikarefraktärem Vorhofflimmern als Methode der zweiten Wahl für Patienten mit paroxysmaler, persistierender und langanhaltend persistierender Form. Als Mittel der ersten Wahl kann die Ablation dieser Arrhythmie als Alternative zur Anwendung von Antiarrhythmika für ausgewählte Patienten mit symptomatischen, paroxysmale VHF empfohlen werden (Empfehlungsgrad IIa). Es sollte jedoch der Wunsch des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken berücksichtigt werden [2]. Wie bereits erläutert, sollte auch bei Patienten mit einer bestehenden Herzinsuffizienz diese Behandlungsoption zur Verbesserung der Lebenserwartung erwogen werden [88].

1.9.2 Ablationsstrategien

Aus der Bedeutung des linken Atriums für die Entstehung von VHF haben sich Ablationsstrategien entwickelt, die eine Triggerelimination der Pulmonalvenen und zugleich die Modifikation des arrhythmogenen Substrates beabsichtigen. Im Stadium der Chronifizierung der Arrhythmie in die persistierende Form spielt dieses Substrat, der linke Vorhof, eine besondere Rolle für den Unterhalt von VHF, wie in Kapitel 1.4 bereits erläutert wurde.

Nach den anfänglich genannten aufgetretenen Komplikationen der direkten intra-

pulmonalvenösen Triggerablation wurden die Ablationstechniken dahingehend modifiziert, dass als Ort der Ablation das LA im Bereich der Ostien der PVs gewählt wurde. Beim Konzept der segmentalen PVI werden mithilfe des Mappings mittels eines zirkulären mehrpoligen Lassokatheters einzelne Bündel an Myokardfasern am Ostium der PV identifiziert. Nachfolgend erfolgt die punktförmige oder segmentale Ablation proximal dieser elektrisch leitenden Muskelfasern mittels Hochfrequenzstrom. Es resultiert eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen [105]. Aufgrund einer vorübergehenden Leitungsblockierung und einer unzureichenden Ablation von Triggern im Übergangsbereich zwischen den PVs und dem LA zeigte sich jedoch in der Vergangenheit eine hohe Rezidivquote [106].

Pappone et al. stellten 2000 die Methode der zirkumferentiellen PVI vor. Mithilfe computergesteuerter dreidimensionaler Mappingsysteme war nun eine zuverlässige räumliche Darstellung des linken Atriums möglich. Es konnten anatomisch geführt zirkumferentielle Läsionen mittels punktueller multipler Applikationen um die jeweils ipsilateralen PVs angelegt werden [107]. Der Nachweis der vollständigen Isolation der Pulmonalvenen wurde mit einem oder zwei (Doppel-Lasso-Technik) zirkulären Kathetern durchgeführt. Verbliebene postablative PV-Potentiale konnten nun ebenfalls identifiziert werden [108].

Um den Erfolg der Katheterablation, insbesondere bei persistierendem VHF, durch eine zusätzliche Substratmodifikation des LA zu verbessern, haben sich neben diesen Ablationsverfahren auch Strategien entwickelt, die zusätzlich oder alleinig lineare Läsionen zur Kompartimentierung des LA erzeugen. Analog zu den chirurgisch angelegten Inzisionen, wie bereits beschrieben, erfolgt zum Beispiel eine Segmentierung des LA durch mehrere lineare Läsionen mit dem Ziel der nachfolgenden Einschränkung von VHF unterhaltenden Reentrykreisen auf atrialer Ebene. Eine PVI erfolgt nicht. Diese Methode ist jedoch sehr zeitaufwendig. Zudem besteht das Risiko iatrogenen Narben-Tachykardien durch kleine Leitungslücken („gaps“) [109]. Dieses Vorgehen wurde vielfach auch mit der Pulmonalvenenisolation kombiniert. Es folgt zusätzlich zur zirkumferentiellen Isolation der PVs eine Anlage linearer Läsionen am Vorhofdach, septal oder am linksatrialen Isthmus zum Mitralklappenannulus [110]. Es zeigten sich dadurch verbesserte Erfolgsraten bei Patienten mit persistierendem VHF im Vergleich zur alleinigen PVI [111,112].

Eine weitere Mapping- und Ablationstrategie, unabhängig vom Prinzip der bereits vorgestellten, ist dabei das „Fragmentation Mapping“. Während des VHF werden

dabei Areale mit komplex fraktionierten Potentialen ("complex atrial fractionated electrograms" CFAE) identifiziert, die sehr kurze Zykluslängen oder kontinuierliche Aktivierung aufweisen. Sie sind durch kurze Refraktärzeiten gekennzeichnet und weisen auf atriale Reentrykreise hin. Diese werden nachfolgend selektiv ablatiert. Es konnte dadurch eine Terminierung der Arrhythmie bis hin zur Konversion in den SR beobachtet werden [113]. In einer großen Metaanalyse von 2015 zeigte sich jedoch aktuell kein Nutzen der Ablation dieser fraktionierten Potentiale für den langfristigen Erfolg zusätzlich zur PVI im Vergleich zur alleinigen PVI, weder bei Patienten mit paroxysmalem, noch mit persistierendem VHF [114].

Neben den vorgestellten Techniken zur Katheterablation von VHF existieren des Weiteren zusätzliche ständig in der Weiterentwicklung befindliche Strategien. Momentan ist eine weitere Methode, das Mapping und die Ablation von sogenannten Rotoren, Gegenstand der aktuellen Forschung. Als Rotoren stellt man sich dabei Ursprünge von hochfrequenten transmuralen Erregungswellen vor, die um einen Punkt rotieren. Als Ort der Entstehung werden dabei beide Vorhöfe genannt [115,116]. Eine lückenlose Erörterung all dieser Strategien für die Ablation von VHF jedoch würde den Rahmen dieser Arbeit übersteigen. Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist im Bereich der Katheterablation die vollständige Pulmonalvenenisolation auf atrialer Ebene das erste Ziel zur Elimination von VHF bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF [117,118]. Eine Ausweitung der Ablationsstrategie durch die Anlage zusätzlicher linearer Läsionen im LA, die Ablation von komplexen fraktionierten Potentialen oder durch andere Techniken bringt bei der primären Intervention häufig keinen zusätzlichen Erfolg [2,114,117], kann jedoch bei Patienten mit post-interventionellen Rezidiven von VHF unter Beachtung der Risiken einer erneuter Prozedur erwogen werden [2].

1.9.3 Energiequellen für die Pulmonalvenenisolation

Es stehen unterschiedliche Energiequellen und Kathetertechniken für die Ablationstherapie von VHF zur Verfügung. Zu diesen zählen die Ablation mittels Hochfrequenzstrom, Kryothermie, Mikrowellen, Hochintensität-fokussiertem Ultraschall (HIFU) und Laserenergie. Nachfolgend werden jedoch nur die Radiofrequenzablation und die Kryoablation als Bedeutendste genauer betrachtet [119]. Zur dreidimensionalen elektroanatomischen Rekonstruktion des linken Atriums mit den Pulmonalvenen und der exakten räumlichen Orientierung der Katheter während der Prozedur stehen

röntgenologische Hilfsmittel, wie die dreidimensionale Rotationsangiographie oder auch technologisch aufwendige Navigationssysteme, sogenannte Mappingsysteme, häufig auf elektromagnetischer Basis, zur Verfügung [119].

Am häufigsten kommen Kathetersysteme mit hochfrequentem Wechselstrom zum Einsatz. Die am Gewebe angelegte Radiofrequenzenergie beträgt dabei 300 bis 750 Kilohertz [119]. Durch die Ablationselektrode wird dabei Energie auf das Myokard übertragen. Die nachfolgende Erwärmung des Gewebes ruft eine lokale Koagulationsnekrose hervor, die zum Verlust der elektrischen Leitfähigkeit dessen führt [120]. Temperaturen von über 50° Celsius sind dabei notwendig, um eine irreversible Schädigung am Myokard zu erreichen [121]. Temperaturen über 100° Celsius an der Elektrode dagegen führen zu einer Koagulation des Plasmas, was thromboembolische Komplikationen aufgrund der Ablösung des koagulierten Materials von der Katheterspitze nach sich ziehen kann [122]. Die Energie kann dabei, je nach Kathetersystem, im uni- oder bipolaren Modus appliziert werden. Bei der Anwendung des unipolaren Modus entsteht eine Interaktion zwischen der distalen Elektrode des Ablationskatheters und einer großflächigen Neutralelektrode auf der Haut des Patienten. Bei der Anwendung des bipolaren Modus erfolgt die Interaktion zwischen zwei benachbarten Elektroden. Das Ausmaß der Gewebeerhitzung fällt dabei umgekehrt proportional zur vierten Potenz der Entfernung von der Elektrode ab. Die hervorgerufene Läsion am Gewebe ist somit örtlich begrenzt und entsteht an der Gewebsoberfläche [119]. Gekühlte Ablationselektroden („Irrigated Tip“-Verfahren) erlauben durch kontinuierliche Durchströmung des Katheters mit Kochsalzlösung größere und tiefere Läsionen und somit das Vordringen der Energie in tiefere Schichten durch das Verhindern der oberflächlichen Gewebsüberhitzung [123].

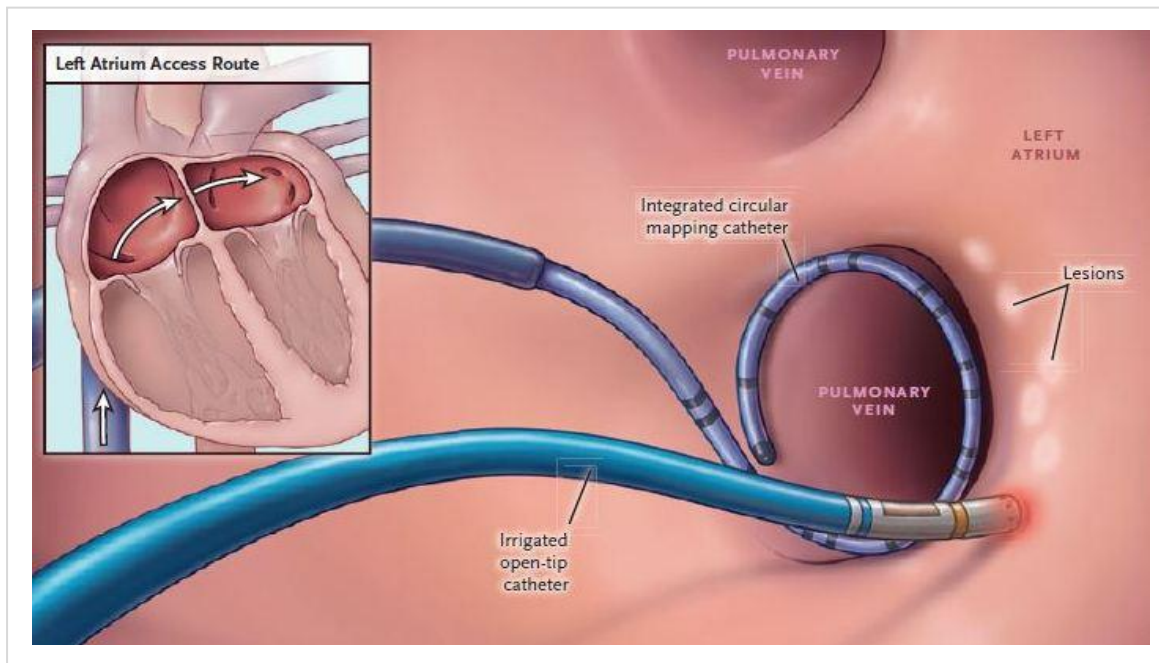


Abbildung 1.5 klassische Ablationstechnik mit Radiofrequenzenergie. Positionierung eines Lasso-Katheters zum PV-Mapping und eines Ablationskatheters im linken Atrium. Punkt-zu-Punkt Energieapplikation um die PV (aus Kuck et al. 2016 [124], Reproduced with permission from N Engl J Med, Copyright Massachusetts Medical Society)

Abbildung 1.5 zeigt beispielhaft die Anwendung eines Single-Tip-Katheters für die Punkt-zu-Punkt-Ablation mit Radiofrequenzenergie am Ostium der Pulmonalvene. Eine kontinuierliche, zirkumferentielle Läsion um die PV wird durch eng aneinander gereihete punktuelle Läsionen erzeugt. Ein mehrpoliger zirkulärer Lasso-Katheter dient, wie auch bei anderen Verfahren, als Mappingkatheter und registriert die vom PV-Ostium ausgehenden Signale.

Bei der Anwendung von Kryothermie erfolgt die Katheterablation durch die Applikation von Kälte. Durch schnelle Abkühlung des Myokards über 240 Sekunden auf -85° Celsius können Läsionen angelegt werden. Die Bildung von intra- und extrazellulären Eiskristallen induziert bei der Wiedererwärmung Zelltod, Apoptose und die Ausbildung einer scharf begrenzten Koagulationsnekrose. Das Endothel bleibt dabei intakt, es wird jedoch lokal ein Verlust der elektrischen Leitfähigkeit hervorgerufen [119]. Ein dazu konstruierter Ballonkatheter wird dabei am Ostium der PV platziert und nachfolgend aufgeblasen. Als Kühlmittel dient Flüssiggas (Stickstoffdioxid). Abbildung 1.6 visualisiert beispielhaft die Anwendung des Kryoballons in nur einem Schritt („Single-Step“).

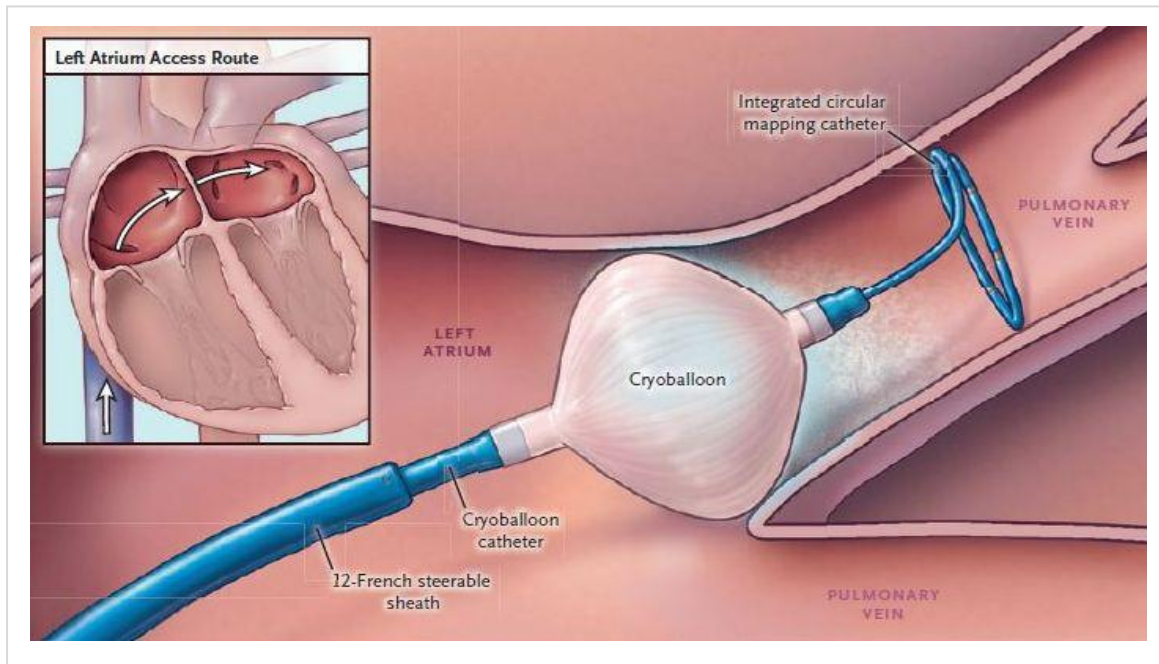


Abbildung 1.6 Anwendung des Kryoballons im LA. Platzierung des Kryoballons an der Einmündung der PV. Mapping mittels integriertem zirkulärem Lassokatheter an der Spitze des Ballons (aus Kuck et al. 2016 [124], Reproduced with permission from N Engl J Med, Copyright Massachusetts Medical Society)

Es zeigt sich zwölf Monate nach Ablation eine hohe Erfolgsrate mit bis zu 80 Prozent der Patienten im SR [125]. Kuck et al. führten 2016 in der multizentrischen, randomisierten FIRE AND ICE Studie einen Vergleich dieser Kathetertechnik mit der Radiofrequenzablation bezüglich der Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit paroxysmalem VHF durch [124,126]. Es wurden nur wenige Komplikationen, wie Schlaganfälle oder Perikardergüsse, vergleichbar in beiden Gruppen beobachtet. Eine Läsion des Nervus phrenicus, als typische Komplikation der Kryoablation, trat in nur 2.7 Prozent der Fälle in der mit Kryotherapie ablatierten Gruppe auf. Ebenso zeigte sich kein Unterschied bezüglich auftretender Rezidive in beiden Gruppen (Kryoablation 34.6% vs. Radiofrequenzablation 35.9%, $p < 0.001$) [124].

1.9.4 Radiofrequenzablation mittels PVAC Katheter

Bei dem in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Pulmonalvenenkatheter PVAC (PVAC®, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) handelt es sich um einen zehnpoligen Spiralkatheter, der sowohl das Mapping mit der Ableitung von elektrischen Potentialen am Ostium der Pulmonalvene, als auch die Ablation mit hochfrequentem Wechselstrom ermöglicht (Abbildung 1.7). Im Gegensatz zu anderen konventionellen Kathetersystemen kann über diesen Katheter phasenverschobene bipolare und unipolare Radiofrequenzenergie abgegeben werden. Es können da-

bei alle Elektrodenpaare oder jedes Paar einzeln aktiviert werden. Jede Elektrode ist zusätzlich mit einem Temperatursensor zur exakten Temperaturmessung am Gewebe verbunden, sodass zudem eine temperaturkontrollierte Ablation ermöglicht wird [127]. Auf genauere technische Details sowie den Ablauf der PVI mittels PVAC Katheter wird auf Kapitel 2.2. verwiesen.

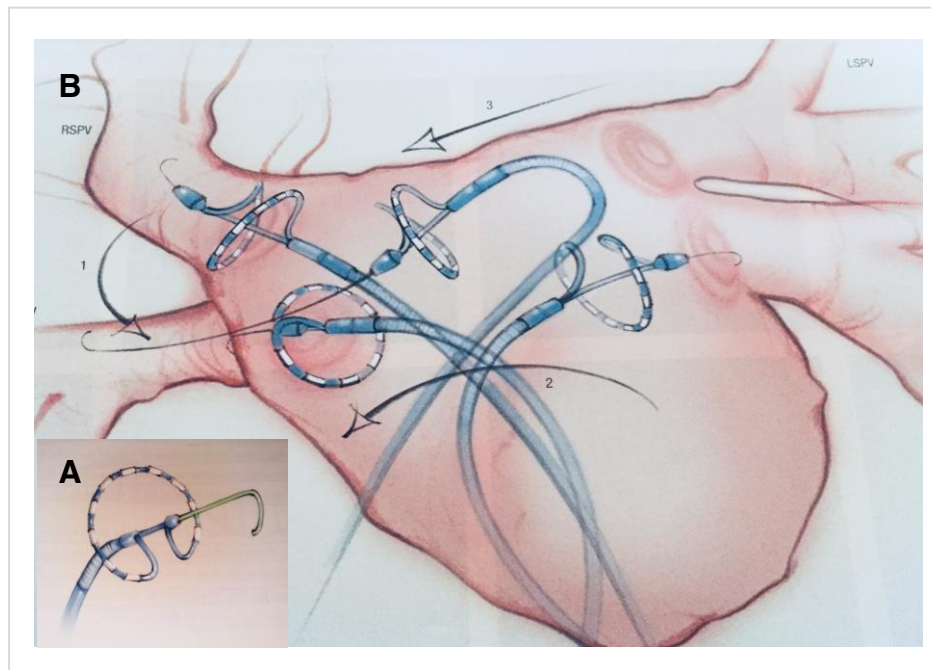


Abbildung 1.7 A) hufeisenförmiges Design des Multielektrodenkatheters PVAC B) Anwendungsbeispiel des PVAC Katheters im LA mit Platzierung am Ostium der rechten oberen PV (RSPV: rechte obere PV, LSPV: linke obere PV) (aus Boersma et al. 2010 [127], Reproduced with permission from Remedica Medical Education and Publishing)

Der PVAC Katheter wurde wie auch andere sogenannte "Single-Shot-Devices" entwickelt, um die Ablationsprozedur durch die Zusammenführung von Mapping und Ablation in einem Katheter zu vereinfachen und die Prozedur zudem sicherer zu machen. Es ist somit im Gegensatz zu anderen Systemen nur eine transeptale Punktion notwendig. Durch das spezielle Design kann der zirkuläre Katheter mithilfe eines Führungsdrahtes exakt am Ostium der PV positioniert werden. Durch die hufeisenförmige Anordnung der Platinelektroden wird nach Energieapplikation eine kontinuierliche Läsion um die PV erzeugt. Im Verlauf der Ablationsprozedur wird der PVAC-Katheter 45-90° um den Führungsdraht gedreht bis nach mehreren Ablationszyklen eine komplette elektrische Isolation der PV erreicht ist [127]. Dies benötigt für die Isolation aller PVs, wie sich am Beispiel von Studien zeigt, durchschnittlich nur 23 bis 29 Applikationen [11,128]. Es wurde somit im Vergleich zu konventionellen Punkt-zu-

Punkt Ablationssystemen eine geringere Prozedurdauer und Durchleuchtungszeit bei hohen Isolationsraten beschrieben [10,128].

1.9.5 Erfolgsaussichten und Komplikationen der Katheterablation

Die Katheterablation stellt eine effektive Therapieoption für VHF mit hoher primärer Erfolgsrate zur effektiven Reduktion der mit dieser Arrhythmie verbundenen Symptome dar [5,129,130]. Die im Jahr 2013 erschienene Metaanalyse von Ganesan et al. mit 6167 Patienten und einem mittleren Follow-Up von 24 Monaten zeigte nach der primären Katheterablation mit Radiofrequenzenergie im Langzeitverlauf eine Erfolgsrate von 53.1 Prozent (95%-KI 46.2-60.0). Es waren dabei nach im Mittel zwei Jahren postablativ 54.1 Prozent (95%-KI 44.4-63.4) der Patienten mit paroxysmalem VHF und 41.8 Prozent (95%-KI 25.2-60.5) mit nicht-paroxysmalem VHF im SR [130]. Nach weiteren Ablationsprozeduren konnte sogar eine Langzeiterfolgsrate dieser Therapieoption von bis zu 79.8 Prozent (95%-KI 75.0-83.8, $M=1.51$ Ablationen pro Patient) erreicht werden, jedoch mit starker Heterogenität in den eingeschlossenen Studien [130]. Auch in weiteren Untersuchungen zeigte sich die Katheterablation mit Radiofrequenzstrom in der Langzeitbeobachtung von fünf Jahren als gute therapeutische Maßnahme, jedoch mit höheren Erfolgsraten für die paroxysmale Form von VHF [8,131,132]. Es wird nach diesem Zeitraum bei Patienten mit diesem Typus eine Rezidivfreiheit ohne die Notwendigkeit von AADs (Klasse I und III) von 56 Prozent verzeichnet [132], bei Patienten mit persistierendem VHF von nur 25 Prozent [131].

Als präablative Prädiktoren für ein auftretendes Rezidiv von VHF im Verlauf des postablativen FU werden in bereits vorangegangenen Studien dabei ein höheres Lebensalter, die Klassifikation des VHF (non-paroxysmales oder persistierendes VHF), ein vergrößerter Durchmesser des LA, eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (<40%), arterielle Hypertonie, eine strukturelle Herzerkrankung oder ein vorbestehendes Herzklappenvitium beschrieben. Es sind jedoch unterschiedliche Ergebnisse zwischen den einzelnen Untersuchungen auffallend [130,133–135]. Die Evidenz ist somit als schwach einzustufen. In einem Review von Balk et al. zeigte sich jedoch in 31 Studien als häufigster beschriebener Prädiktor für das erneute Auftreten von VHF der nicht-paroxysmale Typus von VHF [133]. Miyazaki et al. bewiesen zudem, dass der Durchmesser des LA als unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv anzusehen ist. Bei einer starken präoperativen Dilatation des LA (>50mm) bestand für die Patienten ein 2.14-fach erhöhtes Risiko für ein Rezidiv von VHF [135]. Als

weiterer Einflussfaktor für das späte Wiederauftreten von VHF wird von Mulder et al. weiterhin die präoperative Dauer der Arrhythmie mit der Anzahl der monatlichen Episoden genannt. Rezidivfreie Patienten nach erfolgter PVI hatten in der präablativen Anamnese im Vergleich eine signifikant geringe Dauer an VHF in Jahren mit einer größeren Anzahl an monatlichen Episoden, die jedoch kürzer anhielten als bei den Patienten mit einem Rezidiv von VHF [11].

Bei der Katheterablation von VHF treten aufgrund dessen erhöhter Komplexität peri- und postoperative Komplikationen in 2.9 bis 4.5 Prozent der Fälle auf [129,136]. Es zeigt sich in den letzten Jahren jedoch ein abnehmender Trend [136], was wohl der zunehmenden Erfahrung der Behandler in den durchführenden Einrichtungen sowie weiterer technischer Entwicklungen zu verdanken sein dürfte. Als schwerwiegendste Komplikationen zeigen sich dabei thromboembolische Ereignisse (Schlaganfälle/transitorische ischämische Attacke), Perikarderguss oder -tamponade, PV-Stenosen, Ösophagus-Verletzungen (Perforation/Fistel) oder Gefäßkomplikationen wie arteriovenöse Fisteln [129,130]. Periprozedurale Todesfälle sind dagegen nur in 0.1 Prozent der Fälle beschrieben [137]. Bei asymptomatischen Patienten wurden in den letzten Jahren zusätzlich in unterschiedlicher Inzidenz von 4 bis sogar 38 Prozent je nach Ablationstechnik postablative zerebrale Mikroinfarkte („silent cerebral events/lesions“) nachgewiesen, die mittels Magnetresonanztomographie (MRT) identifiziert werden konnten [138,139]. Deren klinische Relevanz ist noch unklar, sie können jedoch als Faktor für ein potentielles zerebrales thromboembolisches Risiko der Katheterablation gesehen werden. Weitere Untersuchungen dazu müssen abgewartet werden.

1.10 Zielsetzung der Arbeit

Single-Shot-Devices, wie der in dieser Arbeit untersuchte Pulmonalvenenkatheter PVAC der Firma Medtronic, haben in den letzten Jahren großes Interesse erlangt, da sie die technisch aufwendige Prozedur der Pulmonalvenenisolation im Gegensatz zu konventionellen Ablationstechniken mit gekühlter Radiofrequenzenergie vereinfachen. Sie sollen kürzere Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten bei einer weiterhin hohen Sicherheit versprechen. In Studien, die das kurzfristige Outcome nach der PVI mittels PVAC Katheter untersuchten, konnten innerhalb des ersten Jahres hohe Erfolgsraten von 60.8 Prozent und sogar bis zu 77.0 Prozent bei Patienten mit paroxysmalem VHF verzeichnen [9,10]. In einem längeren Beobachtungszeitraum

von drei Jahren nach erfolgter PVI ist im Vergleich des PVAC Katheters mit konventionellen Punkt-zu-Punkt Ablationstechnik bei einem gemischten Patientenklientel (60% paroxysmal) eine leicht erhöhte Erfolgsrate nach der Anwendung des PVAC Katheters (PVAC 65% vs „Irrigated Tip“ 55% der Patienten im SR, *p* non-significant) beschrieben [128]. Es lässt sich insgesamt eine ähnliche Effektivität bezüglich des Erhalts des SR und der Reduktion der Symptomatik bei beiden Ablationstechniken ableiten mit deutlich kürzeren Prozedur- und Durchleuchtungszeiten bei der Katheterablation mittels PVAC Katheter [10,128,140]. Trotz einer niedrigen Komplikationsrate von 3.9% [141] zeigten sich jedoch in den letzten Jahren bei der Anwendung dieses Katheters im Vergleich zu anderen Technologien eine erhöhte Anzahl von zwei spezifischen Komplikationen: vermehrt postablativ auftretende PV-Stenosen [142] und ein erhöhtes Auftreten von postoperativen, asymptomatischen Mikroembolien [143,144].

Es sind nur wenige Daten zum Langzeiterfolg der PVI mit dem Pulmonalvenenkatheter PVAC über mehr als drei Jahre vorhanden [12]. Dennoch stellt das späte Auftreten eines Rezidivs von VHF nach durchgeführter PVI eine klinische Problematik dar [8]. Ziel dieser Arbeit ist es nun den langfristigen klinischen Erfolg dieser Kathetertechnologie (> 4 Jahre) für Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF in der Anwendung an einem klinischen Zentrum („Single-Center“) zu evaluieren. Im Mittelpunkt stehen dabei sowohl die subjektive Symptomfreiheit des Patienten, die Notwendigkeit einer zusätzlichen antiarrhythmischen medikamentösen Therapie und die Dokumentation von asymptomatischen Rezidiven durch ein LZ-EKG. Zudem sollen präoperative Prädiktoren für das Wiederauftreten von VHF im Langzeitverlauf ermittelt werden und auftretende Komplikationen eruiert werden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Für die vorliegende Untersuchung zur Evaluation des Langzeiterfolgs nach PVI wurde eine retrospektive Analyse von 125 konsekutiven Patienten (70 Männer und 55 Frauen) mit symptomatischem VHF durchgeführt. Alle teilnehmenden Patienten haben sich im Zeitraum von 09/2007 bis 08/2011 einer Ablation mit dem Pulmonalvenenkatheter PVAC in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II am Universitätsklinikum Regensburg unterzogen. Vor dieser Prozedur bestand bei allen Patienten paroxysmales ($n=98$) oder persistierendes ($n=27$) VHF, das sich gegen angewandte AADs (R 1-3) therapierefraktär zeigte. Die Herzrhythmusstörung war dabei präoperativ im Mittel seit 64.2 Monaten diagnostiziert. Die Definition von paroxysmalem sowie persistierendem VHF erfolgte gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC. Patienten mit permanentem VHF wurden nicht untersucht. Eingeschlossen in die Studie wurden ausschließlich Personen, die sich vor der genannten Intervention am Universitätsklinikum Regensburg keiner vorherigen PVI unterzogen hatten. Aus der Untersuchung ausgeschlossen werden mussten somit von den anfänglich 144 Personen 9 Patienten mit vorheriger Ablation von VHF mittels anderer operativer Systeme sowie ein Patient, bei dem während der Prozedur neben dem PVAC Katheter noch ein weiterer Katheter zur Ablation von VHF angewandt wurde. Weiterhin wurden vier Patienten mit einem hochgradigem Klappenvitium ($>$ Grad II) aussortiert. Weitere Ausschlusskriterien waren ein stark dilatiertes linkes Atrium (Durchmesser >60 mm), eine strukturelle Herzerkrankung (instabile koronare Herzkrankheit, Kardiomyopathie mit einer linksventrikulären EF $<35\%$), Hyperthyreose, vorübergehend reversibles VHF und eine Operation am Herzen in den letzten 90 Tagen. Für fünf Patienten konnten keine ausreichenden Daten generiert werden, sodass diese ebenfalls eliminiert wurden. Um ein aussagekräftiges Dataset zu erhalten, waren für das postoperative Follow-Up für jeden Patienten mindestens zwei Beobachtungzeitpunkte mit vollständigen Befunden vorausgesetzt. 125 Personen erfüllten somit alle genannten Kriterien und konnten an der Untersuchung teilnehmen. Fünf Patienten waren zum Zeitpunkt des abschließenden Langzeit Follow-Ups bereits verstorben, drei unbekannt verzogen. Diese gingen jedoch in die finale Datenauswertung mit ein. Alle Patienten gaben ihr mündliches Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie und Nutzung ihrer Daten.

2.2 Katheterablation mittels PVAC

2.2.1 Technische Grundlagen des PVAC Katheters

Wie bereits in der Einleitung kurz beschrieben, handelt es sich bei dem Pulmonalvenenkatheter PVAC (PVAC®, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) um einen zehnpoligen, 9-French Spiralkatheter, der als Ablations- und Mappingkatheter für die Radiofrequenzablation am Antrum der PV dient. Die hufeisenförmige Spirale verfügt dabei über zehn Platinelektroden, mit einer Länge von je 3 mm und einem Außendurchmesser von 1,5 mm, angeordnet im Abstand von ebenfalls 3 mm zueinander (mit Ausnahme der ersten und der zehnten Elektrode). Jede einzelne Elektrode ist somit kleiner als eine konventionelle Katheterspitze. Positioniert wird der PVAC zur Ablation über einen Führungsdraht am PV-Ostium. Die Spirale kann dabei einen Durchmesser von 20-25 mm annehmen, um maximalen Gewebekontakt zu gewährleisten (Abbildung 2.1).

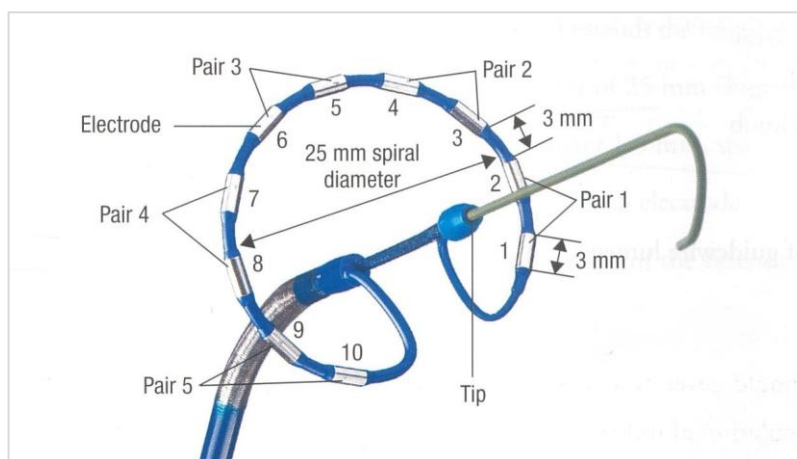


Abbildung 2.1 hufeisenförmige Spirale des PVAC Katheters mit zehn Platinelektroden und Führungsdraht, Abmessungen gekennzeichnet in Millimetern (mm) (aus Boersma et al. 2010 [127], Reproduced with permission from Remedica Medical Education and Publishing)

Ein Radiofrequenzimpuls beträgt üblicherweise 60 s. Die vollständige, lückenlose Isolation der PV wird durch Rotation des Katheters nach jeweiliger Impulsabgabe erzielt. Im Gegensatz zur konventionellen PVI mittels Radiofrequenzenergie kann über den PVAC phasenverschobene bipolare sowie auch unipolare Radiofrequenzenergie abgegeben werden. Der zugehörige Ablationsgenerator (GENius™ Radiofrequency Generator, Medtronic Ablation Frontiers, LLC, Carlsbad, California, USA) erlaubt hierzu eine variable Impulsabgabe von uni- und bipolare Energie an

alle Elektroden, wobei jede Elektrode auch separat aktiviert werden kann. Unipolare Energie wird dabei zwischen einer Elektrode des PVAC und einer indifferenten Elektrode am Rücken des Patienten erzeugt, bipolare Energie zwischen zwei benachbarten Elektroden aufgrund deren Spannungsdifferenz. Die Elektroden werden hierzu in Paare eingeteilt. Es ist zudem möglich synchron bi- und unipolare Energie im Verhältnis 4:1, 2:1 und 1:1 (bipolar:unipolar) abzugeben. Der Generator verfügt dabei für jede Elektrode über eine Leistung von 8-10 W. Bei einer Impulsabgabe im Verhältnis 4:1 ist die Leistung auf 8 W pro Elektrode begrenzt. Das Prinzip der sogenannten Phasenverschiebung, die Mischung von uni- und bipolarer Energie, erlaubt die Bildung von durchgängigen Läsionen kontrollierter Tiefe im Gewebe. Die Tiefe und Ausdehnung der erzeugten Läsionen im Myokard ist somit abhängig von dem vom Operateur gewählten Energiemodus. Bei der Abgabe bipolarer Energie wird ein linearer, flacher Defekt erzielt, während bei der Abgabe von unipolarer Energie die Tiefe dessen zunimmt, sich die Ausdehnung jedoch verkleinert. Über eine Steigerung des Anteils an unipolarer Energie kann der Operateur somit eine tiefere Gewebläsion erzeugen, um etwa nach erstmaliger Anwendung des Katheters an der PV noch verbleibende elektrische Potentiale zu abladieren. Ein hoher Anteil an bipolarer Energie bei der Impulsabgabe führt dagegen zu einer lückenlosen Ablationslinie zwischen den benachbarten Elektroden. Abbildung 2.2 verdeutlicht nochmals den eben erörterten Zusammenhang.

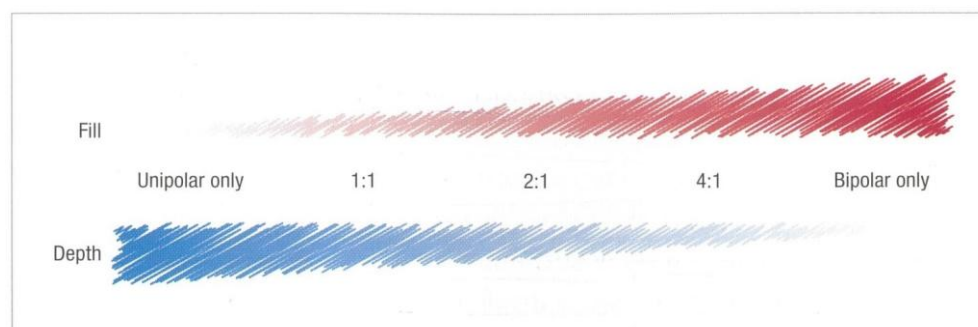


Abbildung 2.2 Abhängigkeit der Tiefe („Depth“) und Ausdehnung („Fill“) der Gewebläsion im Myokard vom abgegebenen Verhältnis unipolarer:bipolarer Energie (aus Boersma et al. 2010 [127], Reproduced with permission from Remedica Medical Education and Publishing)

Jede Elektrode verfügt zudem über die Möglichkeit der exakten Temperaturmessung am Gewebe. Dies geschieht über einen Sensor an der Elektrode, der direkten Kontakt zum Endokard aufweist. Die Zieltemperatur, die ebenfalls vom Operateur festgelegt wird, beträgt üblicherweise $60 \pm 5^\circ\text{C}$. Bei dieser sogenannten „Duty-Cycled“ Radiofrequenzablation erfolgt zudem keine kontinuierliche Leistungsabgabe, sondern der Generator gibt die Spannung diskontinuierlich ab. Es erfolgt ein mehrmaliges Ein- und Ausschalten der Energieabgabe innerhalb einer Sekunde. Die Kühlung der Elektroden wird auf diese Weise durch den Blutfluss gewährleistet. Eine aktive Kühlung mittels Kochsalzlösung, wie bei anderen Ablationssystemen, ist daher nicht notwendig. Während in der abgeschalteten Phase eines sogenannten „Duty-Cycle“ die Elektroden abkühlen, bleibt die Zieltemperatur im Gewebe durch dessen Wärmespeicherfähigkeit erhalten. Diese Phase nimmt dabei mindestens 90 Prozent eines Zyklus ein. Da der Generator im „Duty-Cycled“ Modus maximal 100 W liefert und die Phase, in der die Energie abgegeben wird, maximal zehn Prozent eines Zyklus beträgt, ergibt sich eine maximale durchschnittliche Leistung von 10 W. Wird die gewünschte Zieltemperatur im Gewebe jedoch durch eine geringere Leistung erreicht, verkürzt der Generator die angeschaltete Phase des Zyklus automatisch dementsprechend. Das Prinzip des Duty-Cycling ermöglicht somit optimale Leistungssteuerung jeder einzelnen Elektrode über präzise Temperaturmessung. Eine Überhitzung des Gewebes wird folglich vermieden. (Abbildung 2.3)

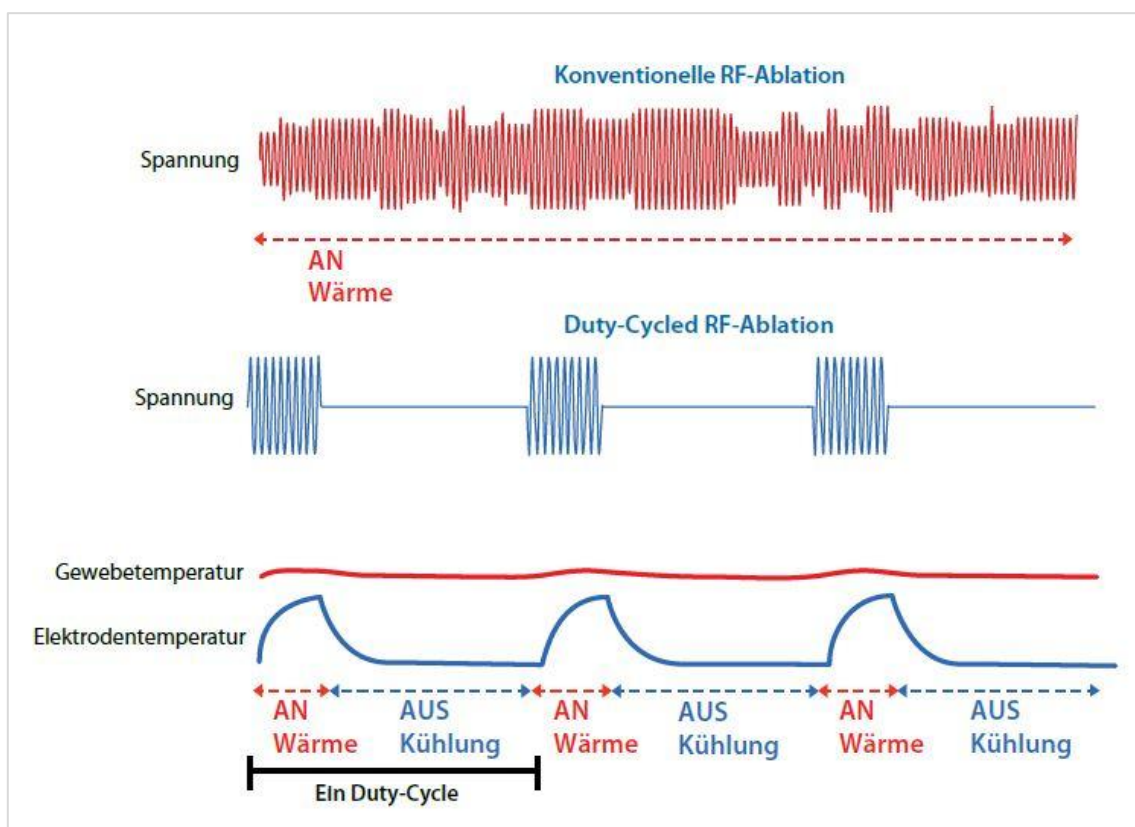


Abbildung 2.3 Zusammenhänge der vom Generator angelegten Spannung, Gewebe- und Elektrodentemperatur des PVAC bei der „Duty-Cycled“ Radiofrequenzablation im Vergleich zur konventionellen Radiofrequenzablation (Medtronic GmbH [145], Reproduced with permission from Medtronic GmbH Germany, Copyright Medtronic GmbH)

Abbildung 2.4 zeigt zusammenfassend nochmals den Kontrollbildschirm des GENius Generators. Zu erkennen ist eine Säule für jede Elektrode des PVAC Katheters mit Kennzeichnung der jeweilig abgegebenen Leistung, der von jedem Sensor gemessenen Temperatur, sowie die Ablationszeit jeder Elektrode im Zieltemperaturbereich von 55-65°C.

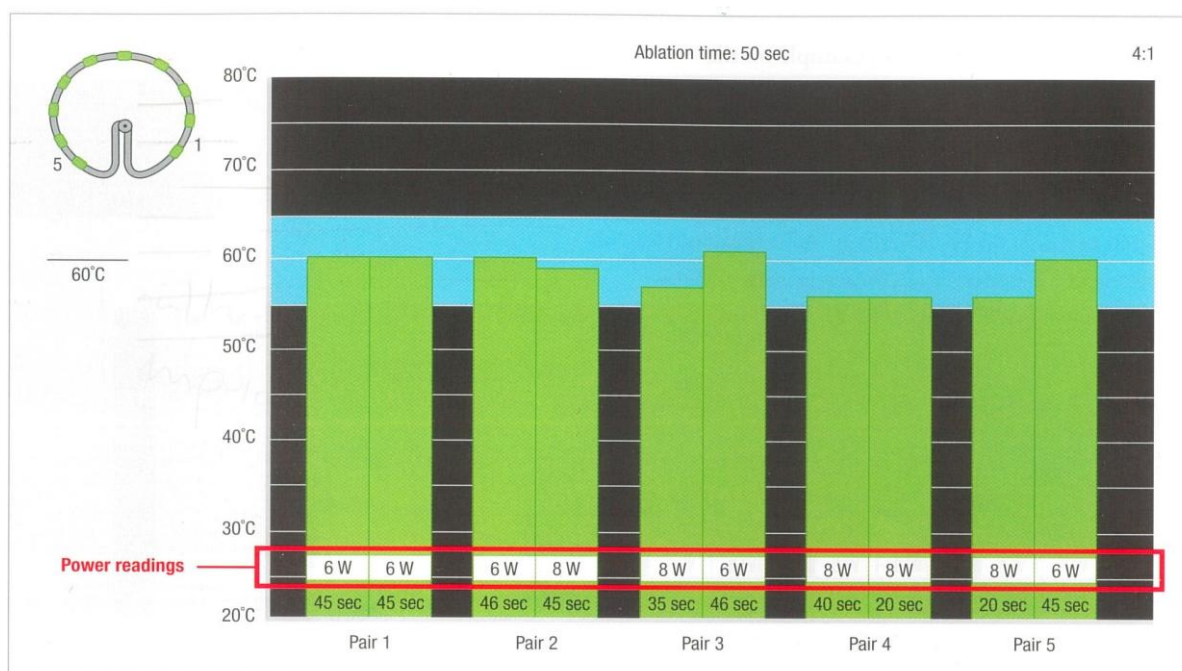


Abbildung 2.4 Kontrollbildschirm des GENius Radiofrequency Generators mit Angabe der Temperatur in Grad Celsius (°C), der Leistung in Watt (W) und der Ablationszeit bei Zieltemperatur in Sekunden (s) für jede Elektrode (aus Boersma et al. 2010 [127], Reproduced with permission from Remedica Medical Education and Publishing)

Zusätzlich zur Funktion des PVAC als Ablations- und Mappingkatheter kann mithilfe des PVAC Katheters nach erfolgter Ablation und Pulmonalvenenisolierung die vollständige Isolation der PV durch Stimulation mittels Aktivierung aller Elektroden verifiziert werden.

2.2.2 Ablauf der Pulmonalvenenisolation

Um die sehr variantenreiche Anatomie des linken Vorhofs mit allen PVs darzustellen, unterzogen sich im Universitätsklinikum Regensburg alle Patienten einer präoperativen Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie oder Computertomographie (CT). Eine exakte Planung der bevorstehenden Katheterablation wurde somit ermöglicht.

Zum Ausschluss von asymptotischen Pulmonalvenenstenosen, die ein hohes Risiko nach der PVI darstellen, erfolgte eine erneute Bildgebung postprozedural. Die PVI wurde unter Sedierung mittels Midazolam und Fentanyl durchgeführt. Bei einigen Patienten erfolgte die Katheterablation jedoch in Allgemeinanästhesie, je nach gegebener Voraussetzung. Präablativ wurde bei allen Patienten eine transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Intrakardiale Thromben

konnten auf diesem Weg ausgeschlossen werden.

Als Gefäßzugang wurde die Vena femoralis rechts und links gewählt. Nach der venösen Punktion wurde ein achtpoliger steuerbarer Diagnostikkatheter im Koronarsinus (CS) platziert, bei einem Teil des Patientenkollektivs ebenso ein vierpoliger Diagnostikkatheter im rechten Ventrikel. Es erfolgte die Druck-, Kontrastmittel und TEE-kontrollierte transseptale Punktion mittels SL0-Schleuse und Brockenbroughnadel, um Zugang zum LA zu erhalten. Die systemische Antikoagulation wurde nachfolgend mittels intravenöser Heparinabgabe erreicht. Der Zielbereich der aktivierten Gerinnungszeit (activated clotting time, ACT) wurde dabei auf 300-350 s festgelegt. Zur angiographischen Darstellung der PVs sowie Navigation des PVAC intraoperativ wurde weiterhin eine Rotationsangiographie während Adenosin-induzierter ventrikulärer Asystolie durchgeführt. Nach Kontrastmittelinjektion in die Pulmonalvenen wird mithilfe der Angiographieanlage eine definierte Anzahl von Projektionsaufnahmen akquiriert. Mit einer speziellen Atriographie Software (EP Cockpit, Phillips Medical System, Amsterdam, The Netherlands) kann somit eine dreidimensionale Abbildung des linken Vorhofs und der PV-Ostien errechnet werden und auf das Röntgenbild überlagert werden. Diese allein diente als Hilfsmittel zur Navigation des PVAC. Bei einem Teil des Studienkollektivs, bei denen am Vortag der Intervention eine Bildgebung mittels CT oder MRT durchgeführt wurde, wurde auf die selektive PV-Angiographie zur Visualisierung der PVs zurückgegriffen. Hierbei erfolgte nach invasiver Kontrastmittelapplikation eine zweidimensionale röntgenologische Darstellung der PV-Ostien als Referenz für die Katheterablation. Abbildung 2.5 visualisiert nochmals diese beiden eben genannten bildgebenden Techniken im Vergleich.

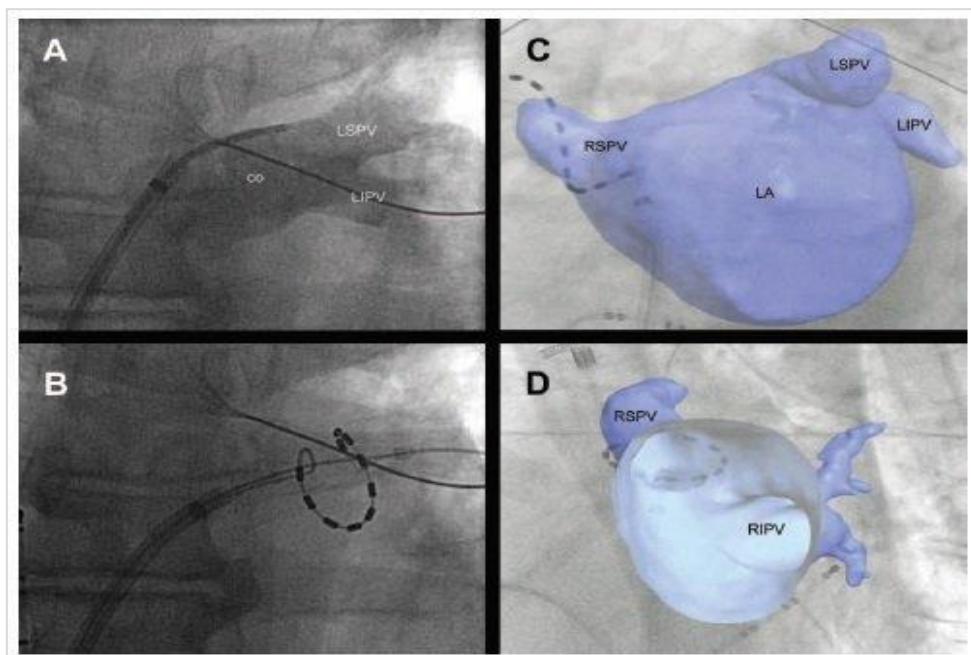


Abbildung 2.5 verschiedene bildgebende Techniken zur Visualisierung der PVs und Navigation des PVAC Katheters. A-B) Aufnahmen, entstanden durch die selektive PV-Angiographie zur zweidimensionalen Darstellung des Common Ostiums (co) links (LSPV: linke obere PV, LIPV: linke untere PV). B) PVAC Katheter im Common Ostium links in Mapping Position. C)-D) 3-D Visualisierung des LA durch Rotationsangiographie. C) PVAC Katheter rotiert in die rechte obere PV (RSPV: rechte obere PV, RIPV: rechte untere PV) (aus von Bary et al. 2011 [146])

Anschließend wurde der PVAC über eine steuerbare F12.5-Schleuse (Channel Schleuse, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) in den linken Vorhof vorgebracht. Es erfolgte das elektrophysiologische Mapping. Einzelne PV-Potentiale können innerhalb der PV-Ostien mittels PVAC abgeleitet werden. Der Durchmesser des Katheters wurde hierzu verändert, um eine genaue zirkuläre Passung des PVAC an das jeweilige PV-Ostium zu erzielen. Nachfolgend wurde der PVAC zur Ableitung eben dieser Potentiale gegen den Uhrzeigersinn in die Vene rotiert. Im weiteren Verlauf fand die Radiofrequenzablation am Antrum der PVs mittels PVAC statt. Der in der jeweiligen PV platzierte Führungsdraht ($0,032^\circ$) diente zur Positionierung des PVAC am Ostium. Die elektrische Isolation einer PV wurde über eine Energieabgabe von 60 Sekunden pro Applikation und einer gewünschten Zieltemperatur von 60°C im Gewebe erreicht sowie durch eine Rotation des PVAC um $45\text{-}90^\circ$ um den Führungsdraht nach jeweiliger Applikation. Die Energie wurde zunächst immer im Verhältnis 4:1 bipolar zu unipolar abgegeben, um die Schädigung benachbarter Gewebe zu vermeiden. Konnte nach mehreren Impulsabgaben mit maximalem Gewebekontakt keine vollständige Isolation der PV nachgewiesen werden, erfolgte eine Umstel-

lung der Energieabgabe auf das Verhältnis 2:1 bi- zu unipolarer Energie, um eine größere Läsionstiefe im Myokard zu erhalten. Als Endpunkt der PVI galt die vollständige elektrische Isolation aller PVs. Diese wurde je nach Gegebenheit verifiziert durch Stimulationsmanöver aus folgenden Positionen: dem CS, LA, der Vena cava inferior und dem RA. Zudem erfolgten zur Kontrolle der Isolation der elektrischen Leitung von den PVs in das LA Stimulationsmanöver über alle Elektroden des PVAC selbst (10V für 0,5ms), der dazu in der PV positioniert wurde. Bestand trotz elektrischer Diskonnektion der PVs weiterhin VHF, elektrokardiographisch sichtbar, erfolgte die elektrische Kardioversion in den SR.

Abbildung 2.6 zeigt exemplarisch intrakardiale EKGs während des Mappings mittels PVAC in der rechten unteren PV, sowohl im SR als auch während eines Stimulationsmanövers aus dem CS, vor A) und nach B) der Ablation mit dem PVAC Katheter. In der präablativen Abbildung lassen sich hochfrequente PV-Potentiale über den PVAC ableiten, die nach der Impulsabgabe mittels PVAC verschwunden sind. Auch nach der Ablation zeigen sich verbleibende Potentiale aus der PV, jedoch mit sehr geringer Amplitude und biphasischem Muster.

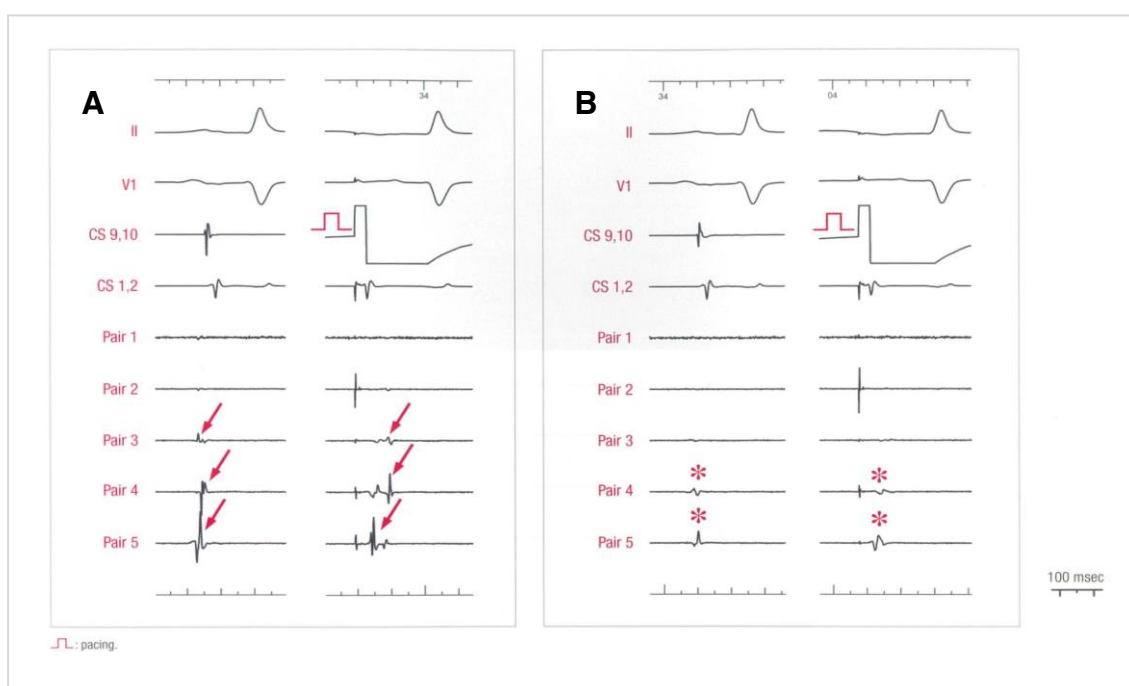


Abbildung 2.6 Intrakardiale EKGs während des Mappings mittels PVAC in der rechten unteren PV vor A) und nach Ablation B), im SR (jeweils links) und während Stimulation aus dem CS (jeweils rechts). A) hochfrequente PV-Potentiale (↘) abgeleitet über die Elektrodenpaare 3 bis 5 des PVAC (Pair 3-5). B) verbleibende Far-Field-Potentiale (*) in der rechten unteren PV bei isolierter PV abgeleitet über die Elektrodenpaare 4 und 5 des PVAC (Pair 4/5) (aus Boersma et al. 2010 [127], Reproduced with permission from Remedica Medical Education and Publishing)

Nach Beendigung der Untersuchung bestand bei allen Patienten ein SR. Die Katheter und Schleusen wurden zurückgezogen, die Punktionsstelle in der Leiste wurde mittels Druckverband komprimiert. Es folgte postinterventionell zudem ein echokardiographischer Ausschluss eines Perikardergusses. Die weitere effektive Antikoagulation erfolgte durch Fortführung des Phenprocoumon. Wenn der INR < 2 war, wurde die Heparin-gabe dabei weitergeführt bis zum Erreichen eines INR ≥ 2.0 . Die nachfolgende orale Gabe von Phenprocoumon erfolgte ohne Unterbrechung für drei Wochen (Ziel-INR: 2.0-3.0). NOAKs standen damals noch nicht zur Verfügung. Nachfolgend erfolgte eine orale Antikoagulation für mindestens drei Monate. Die vorbestehende medikamentöse antiarrhythmische Therapie wurde zunächst in den ersten vier Wochen fortgeführt, bei dem Ausbleiben von weiteren Episoden von VHF nachfolgend abgesetzt oder durch die Einnahme von Betablockern ersetzt.

2.3 Datenerhebung für das Follow-Up

Nach der durchgeführten PVI erfolgte eine Wiedervorstellung aller Patienten in der Rhythmusambulanz des Universitätsklinikums Regensburg nach drei, sechs und zwölf Monaten. Zu diesen Beobachtungszeitpunkten wurden eine klinische Untersuchung und ebenfalls eine Befragung zu dem Auftreten von erneutem symptomatischen VHF durchgeführt. Um auch asymptotische atriale Arrhythmien zu erkennen, wurde bei jedem Besuch zudem ein Langzeit-EKG mit einer Dauer von 24, 48 oder 72 Stunden angefertigt. Die aktuelle Medikation der AADs wurde notiert. Diese Daten, sowie die Anamnese und das Operationsprotokoll der PVI, konnten aus Arztbriefen oder Unterlagen der Rhythmusambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II entnommen werden. Zur Datenerfassung für die weitere postoperative Langzeitbeobachtung wurde zunächst im Zeitraum von 07/2013 bis 08/2014 eine telefonische Befragung (im Mittel 51.4 ± 13.9 Monate nach PVI) nach einem zuvor entwickelten Fragebogen durchgeführt (Anhang 1). Erfasst wurden subjektives Befinden, auftretende Symptome mit deren Häufigkeit und Dauer, sowie die aktuelle Medikation bezüglich AADs und oralen Antikoagulanzen. Zudem wurden alle Patienten nach eventuell aufgetretenen Folgeereignissen wie einer erneuten Ablation, Kardioversion oder Schrittmacherimplantation befragt. Weitere Diagnosen, die im Zusammenhang mit dem Erkrankungsbild stehen können, waren ebenfalls in die telefonische Befragung impliziert. Um eine Objektivierung dieser Befunde durch ein zusätzliches Elektrokardiogramm zu erhalten, wurde nach Zustimmung der Befragten

weiterhin Kontakt zu den weiterbehandelten Kardiologen oder Hausärzten aufgenommen. So konnten Befunde aller zuletzt angefertigten Langzeit-EKGs gesammelt werden. Um besonders bei subjektiv beschwerdefreien Patienten im Langzeitverlauf die Aussagekräftigkeit der vorhandenen Daten zu stärken, erfolgte nachfolgend bei fehlendem aktuellem Langzeit-EKG eine erneute Aufzeichnung dessen. Dazu wurden betroffene Personen entweder persönlich in der Rhythmusambulanz vorstellig oder das EKG-Gerät (Medilog®, Schiller Medizintechnik GmbH, Feldkirchen, Germany) wurde mit Anleitung zur Benutzung für den Patienten per Post versandt. Es wurden somit zusätzliche Elektrokardiogramme über 48 oder 72 Stunden generiert. Für den letzten Beobachtungszeitpunkt im Langzeit-Follow-Up waren bei 88 verbliebenen Patienten (reabladierte Patienten ausgeschlossen) für 63 ein Langzeit-EKG vorhanden, bei 5 ein Belastungs-EKG und bei 20 lediglich ein Ruhe-EKG. Diese abschließenden EKGs in der Langzeitbeobachtung wurden im Mittel nach 48.6 ± 17.2 Monaten nach der Ablation im Uniklinikum Regensburg geschrieben. Als Erfolg der Ablation mittels PVAC wurde für die vorliegende Untersuchung eine subjektive Beschwerdefreiheit, sowie das Ausbleiben von VHF oder anderer linksatrialer Arrhythmien im Elektrokardiogramm (VHF ≤ 30 s) gewertet. Die ersten drei Monate nach PVI wurden als Heilungsphase („Blanking“-Periode) festgesetzt, ein Wiederauftreten von VHF in diesem Zeitraum wurde nicht als Rezidiv gewertet. Als Endpunkt des Follow-Ups jedes Patienten galt dabei der letzte Beobachtungszeitpunkt, gekennzeichnet durch die telefonische Befragung, unterstützt durch den Befund des LZ-EKGs oder das Eintreten des Todes. Im Falle einer Reablation endete die Beobachtung zu diesem Zeitpunkt, die PVI mittels PVAC Katheter galt als Misserfolg.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 22.0 (IBM SPSS Statistics, Version 22.0, IBM Corp., Armonk, New York, USA). Für die deskriptive Statistik werden Häufigkeiten bei kategorialen Variablen sowohl in Absolutzahlen, als auch in Prozentzahlen, angegeben. Bei stetigen Variablen wurden Mittelwerte berechnet, Standardabweichungen kommen neben den Mittelwerten zur Darstellung. Bei allen angewandten statistischen Tests wird ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant erachtet. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt sowohl in tabellarischer Form, als auch unter Zuhilfenahme geeigneter Diagramme.

Eine einfache Überlebensanalyse zur Darstellung des Langzeiterfolgs nach erfolgter PVI über die Zeit erfolgte mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Zusätzlich erfolgte eine Sterbetafelanalyse zur Darstellung der Rezidive in einzelnen bestimmten Zeitintervallen. Dabei wurde das Patientenkollektiv einerseits als Gesamtes ausgewertet, andererseits wurden Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF zudem separat betrachtet. Die ersten drei Monate nach erfolgter Ablation galten dabei als Blanking-Periode. Frührezidive wurden somit nicht analysiert. Zur Gewichtung verschiedener Einflussfaktoren für das Wiederauftreten von VHF wurde die Cox-Regressionsanalyse angewandt. Vor der Durchführung der Cox-Regressionsanalyse wurden alle stetigen Variablen auf Normalverteilung hin getestet, um die statistische Voraussetzung zu erfüllen. Bei der Auswahl der Kovariaten für das Cox-Modell wurde dabei auf bekannte Risikofaktoren aus der Literatur für ein erhöhtes Auftreten eines Rezidivs von VHF zurückgegriffen. Es wurde dabei sowohl eine Analyse für jeden Prädiktor einzeln durchgeführt, als auch eine multiple Cox-Regressionsanalyse mit den vorher als signifikant erwiesenen Prädiktoren modelliert. Die Analyse mittels Cox-Regression resultiert in der Schätzung des Effekts als Hazard Ratio (HR) und dem dazugehörigen 95%-Konfidenzintervall, das heißt in der Schätzung des Risikos für ein Wiederauftreten von VHF pro Zeiteinheit unter Risiko.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurde ein überwiegend männliches Studienkollektiv von 125 Patienten im Alter von 27 bis 83 Jahren. Das Durchschnittsalter lag dabei bei 63.8 ± 11.0 Jahren. 68 Patienten litten präoperativ an einer arteriellen Hypertonie, 22 an einer koronaren Herzkrankheit, sowie 37 an einer linksventrikulären Hypertrophie. Die behandlungspflichtige arterielle Hypertonie zeigt sich anteilmäßig als häufigste kardiovaskuläre Grunderkrankung in dem untersuchten Studienkollektiv. 31 Patienten wiesen ein leichtgradiges Klappenvitium auf, wobei die Mitralklappeninsuffizienz (in 28 Fällen) dabei den am häufigsten diagnostizierten Herzklappendefekt darstellte. Der CHA₂DS₂-VASc Score zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls wurde ebenfalls errechnet, der Mittelwert betrug 2.2 ± 1.6 mit überwiegend gleichmäßiger Verteilung im Bereich 0 bis 4. Tabelle 3.1 veranschaulicht nochmals die allgemeinen Charakteristika des Kollektivs im Überblick.

Tabelle 3.1 Übersicht über das Patientenkollektiv: Baseline-Charakteristika

	Häufigkeit (Prozent)	Mittelwert $M \pm SD$
Anzahl (n)	125	
Alter (in Jahren)		63.8 ± 11.0
Geschlecht (m/w)	70/55 (56.0/44.0%)	
BMI (kg/m ²)		27.9 ± 4.5
Arterieller Hypertonus	68 (54.4%)	
KHK	22 (17.6%)	
LV Hypertrophie	37 (29.6%)	
Herzschrittmacher/ICD	9 (7.2 %)	
Klappenvitium leichtgradig	31 (24.8%)	
Diabetes mellitus	9 (7.2%)	
Hyperlipoproteinämie	35 (28.0%)	
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ^a		2.2 ± 1.6

^a auf Basis des Schemas von Birmingham 2009

Im Mittel bestand das präablative VHF anamnestisch seit 64.2 ± 75.1 Monaten. Dabei zeigt sich jedoch mit zwei bis 360 Monaten eine sehr große Spannweite dessen. Alle Patienten des untersuchten Klientels wurden vor der erfolgten Katheterablation erfolglos mit mindestens einem AAD behandelt. 45 Patienten erhielten sogar eine antiarrhythmische Therapie mit zwei (36.0%) oder drei (3.2%) verschiedenen Medika-

menten, bevor die Entscheidung zur PVI mittels PVAC getroffen wurde. In den echokardiographischen Befunden zeigt sich im Kollektiv mit einem mittleren Durchmesser von 43.0 ± 6.2 mm ein geringfügig dilatiertes LA. Tabelle 3.2 fasst nochmals die echokardiographischen Befunde des linken Vorhofs, sowie die wichtigsten Daten zur Anamnese bezüglich VHF zusammen.

Tabelle 3.2 Übersicht über das Patientenkollektiv: präoperative Anamnese zu VHF und echokardiographische Befunde des LA

	Häufigkeit (Prozent)	Mittelwert $M \pm SD$
Klassifikation VHF (pxVHF/perVHF)	98/27 (78.4/21.6%)	
Dauer VHF präablativ (Monate)		64.2 \pm 75.1
Anzahl ineffektiver AADs ($n = 1/2/3$)	76/45/4 (60.8/36.0/3.2%)	
Ejektionsfraktion des LV (Prozent)		62.1 \pm 8.5
Verkürzungsfraktion (Prozent)		38.0 \pm 7.0
Mittlerer LA-Durchmesser (mm)		43.0 \pm 6.2
Mittlerer Größe des LA (cm ²)		23.7 \pm 5.1
Mittleres LA-Volumen MRT ^a (ml)		86.9 \pm 27.1

^a Volumenmessung des LA mittels kardialem MRT nach Vorgaben des DHZ Berlin

3.2 Ablationsprozedur und postinterventionelle Komplikationen

Bei den 125 Teilnehmern der Studie konnten in der stattgefundenen PVI mittels PVAC Katheter von insgesamt 485 Pulmonalvenen 484 (99.8%) erfolgreich isoliert werden. Dieses Ergebnis resultiert daraus, dass bei einem Patienten die rechte obere PV in die Vena cava superior mündete und somit, trotz von dieser Vene ausgehender nachgewiesener elektrischer Potentiale, keine Isolation erfolgte. An morphologischen Besonderheiten der PVs zeigte sich bei 21 Patienten ein Common Ostium links und bei einem Patienten ein Common Ostium rechts. Bei zwölf Patienten konnten fünf PVs nachgewiesen werden und bei einem Patienten sogar sechs PVs (zwei separate Venen zur Lingula und dem Mittellappen der Lunge). Die Dauer der Untersuchung (vom Gefäßzugang bis zum Zurückziehen des Katheters) betrug durchschnittlich 172.1 ± 43.1 min. Zur vollständigen Isolation aller PVs waren im Mittel 31.2 ± 10.4 Applikationen mit dem PVAC Katheter notwendig. Die Radiofrequenzenergie wurde dabei vorwiegend im Verhältnis 4:1 (bipolar:unipolar) abgegeben ($M = 24.6 \pm 9.3$). Tabelle 3.3 zeigt nochmals alle wichtigen Daten zur Ablationsprozedur.

Tabelle 3.3 Prozedurdaten zur Katheterablation mittels PVAC

	Mittelwert $M \pm SD$
Prozedurdauer (min)	172.1 \pm 43.1
Durchleuchtungsdauer (min)	33.2 \pm 12.2
Anzahl der PVAC Applikationen gesamt	31.2 \pm 10.4
Anzahl der PVAC Applikationen im Verhältnis 4:1	24.6 \pm 9.3
Anzahl der PVAC Applikationen im Verhältnis 2:1	6.2 \pm 8.1

Während der PVI mittels PVAC traten bei keinem Patienten thromboembolische zerebrovaskuläre Komplikationen, wie etwa eine transitorisch ischämische Attacke, auf. Postinterventionell zeigten sich im Zusammenhang mit der Katheterablation bei vier Patienten (3.2%) Komplikationen, die zur Verlängerung des stationären Aufenthalts im Uniklinikum Regensburg führten. Ein Patient entwickelte bereits am Ende der Katheteruntersuchung nach der Isolation der letzten Pulmonalvene eine Perikardtampnade. Eine Punktion dessen mit folgender Drainage war jedoch therapeutisch ausreichend, eine nachfolgende weitere chirurgische Intervention war nicht notwendig. Bei zwei Patienten wurde während der postoperativen CT-Untersuchung die Stenose einer der Pulmonalvenen diagnostiziert. Diese zeigten sich jedoch mit einer Reduktion des Lumens von bis zu 50 Prozent als klinisch nicht relevant. Bei einem Patienten wurde eine arteriovenöse Fistel in der Leistenregion nachgewiesen, wobei die konservative Therapie mittels Kompression ausreichend war.

3.3 Beobachtung der ersten zwölf Monate nach PVI

Ausgenommen der Frührezidive in den ersten drei Monaten erlitten 18 Patienten (14.4%) innerhalb der ersten zwölf Monate nach Katheterablation mittels PVAC ein Rezidiv von VHF, nachgewiesen im Langzeit-EKG. 25 Patienten (20.0%) berichteten insgesamt von subjektiven Symptomen bezüglich VHF. Vergleicht man beide Gruppen von Patienten, sind 83.6% der Patienten mit paroxysmalem VHF und 53.8% mit persistierendem VHF beim FU nach zwölf Monaten rezidivfrei. Zwölf Monate nach der PVI benötigten sieben Patienten (5.6%) weiterhin ein Antiarrhythmikum der Klasse I oder III. 50 Patienten (40%) setzten die Einnahme eines Betablockers fort. Tabelle 3.4 sowie Abbildung 3.1 veranschaulichen die Verteilung der genannten AADs der Klasse I und III im Studienkollektiv.

Tabelle 3.4 Patienten unter AADs der Klasse I/III im FU der ersten zwölf Monate

AAD	Flecainid	Amiodaron	Dronedaron	kein AAD Kl. I/III
FU 3 Monate (n)	9	9	7	100
FU 6 Monate (n)	5	4	4	112
FU 12 Monate (n)	2	2	3	118

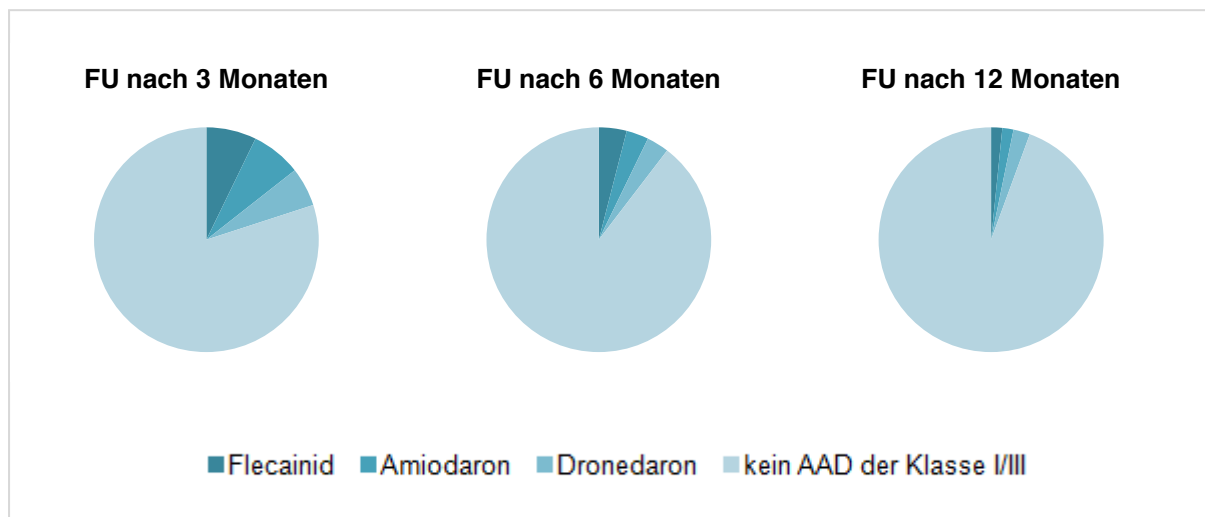


Abbildung 3.1 Häufigkeitsverteilung der Antiarrhythmika der Klasse I/III im Studienkollektive

3.4 Langzeit-Follow-Up nach PVI

Zum abschließenden Langzeit-Follow-Up, im Mittel nach 51.4 ± 13.9 Monaten nach stattgefundener PVI, konnten drei Patienten (2.4%) nicht kontaktiert werden, fünf (4.0%) waren bis dahin bereits verstorben. Ein Patient verstarb dabei an einem Multiorganversagen nach kardiogenem Schock und einer Lungenembolie (7 Monate nach Ablation), ein Patient an einer akuten myeloischen Leukämie (14 Monate nach Ablation) und ein Patient an einem Lungenkarzinom (30 Monate nach Ablation). Bei zwei Patienten ist die Todesursache unbekannt (20 und 28 Monate nach Ablation).

29 Teilnehmer der Studie (23.2%) mussten sich nach der initialen Katheterablation mit PVAC einer erneuten Pulmonalvenenisolation unterziehen. Dies betraf in 22 Fällen Patienten mit paroxysmalem VHF (22.4% bei 98 mit pxVHF), in 7 Fällen Patienten mit persistierendem VHF (25.9% bei 27 mit perVHF). Die Reablation erfolgte im Mittel 22.1 ± 18.1 Monate (R 2-67) nach der primären Pulmonalvenenisolation. Es wurden dabei verschiedene Techniken angewandt. Bei zehn Patienten erfolgte diese sekundäre Ablation erneut im Uniklinikum Regensburg unter Anwen-

dung des PVAC Katheters. Das Wiederauftreten von VHF galt für diese Studie jedoch als Misserfolg, sodass die weitere Beobachtung dieser Patienten zum Zeitpunkt der Reablation beendet wurde.

Bei der telefonischen Befragung zum Langzeit-Follow-up gaben 37 (29.6%) Patienten an seit der Katheterablation mittels PVAC subjektiv vollständig beschwerdefrei zu sein, 30 Patienten (24.0%) verspürten nur noch selten subjektive Symptome, die auf Episoden von VHF hindeuten. 50 Patienten (40.0%) erlitten ein Rezidiv von VHF, das sich symptomatisch zeigte (29 davon wurden reabladiert). Das erste Rezidiv von VHF trat dabei im Mittel 19.2 ± 16.1 Monate (R 4-72) nach der PVI auf. Im abschließenden Langzeit-EKG zeigte sich bei 69 Patienten (55.2%) ein Sinusrhythmus, bei 17 (13.6%) Episoden von VHF und bei zwei (1.6%) weitere linksatriale supraventrikuläre Tachykardien (Abbildung 3.2). Bei den reabladierten Patienten erfolgte, wie beschrieben, keine Auswertung von weiteren Echokardiogrammen nach der sekundären PVI.

Im Vergleich beider Gruppen des Studiengesamtkollektivs waren zu diesem Zeitpunkt, verifiziert durch das LZ-EKG, 62 der 98 Patienten (63.3%) mit paroxysmalem VHF im SR (ohne sich einer Reablation unterzogen zu haben), dagegen nur 7 von 27 Patienten (25.9%) mit persistierendem VHF.

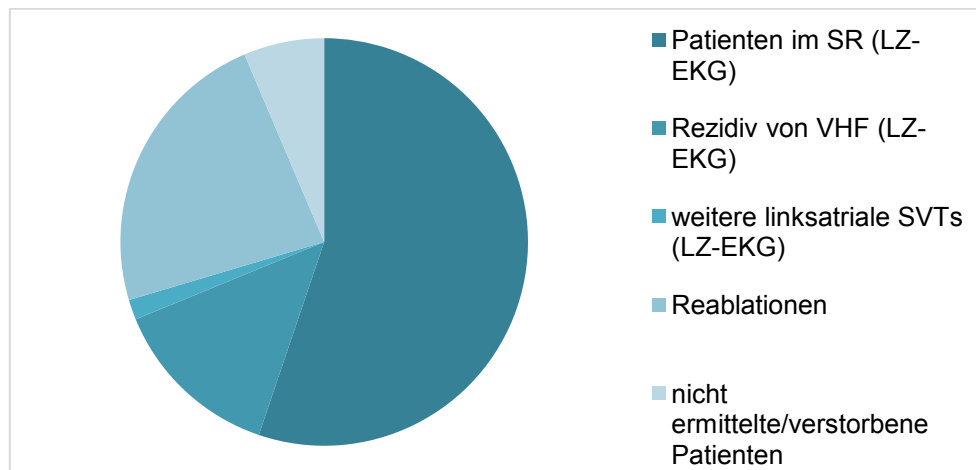


Abbildung 3.2 Ergebnisse des abschließenden Langzeit-FU: prozentuelle Verteilung im gesamten Patientenkollektiv ($n=125$)

Lediglich zwei Patienten (1.6%) waren auch zum Zeitpunkt des abschließenden Langzeit-Follow-Ups auf die Einnahme von Antiarrhythmika der Klasse I und III (Flecainid oder Amiodaron) angewiesen. Diese beiden Studienteilnehmer erhielten die genannte Medikation bereits präablativ und waren nach initialer PVI jedoch

rezidivfrei. Bei 55 Patienten (44.0%) waren Betablocker weiterhin die antiarrhythmische Begleitmedikation. 69 Patienten (55.2%) waren ebenfalls oral antikoaguliert, vorwiegend mit ASS. Bei 14 Patienten (11.2%), reabladierte nicht eingeschlossen, musste nochmals eine Kardioversion nach der Katheterablation mittels PVAC durchgeführt werden. Bei zehn Patienten erfolgte dies durch eine elektrische CV, bei vier medikamentös.

Bei vier (3.2%) Patienten traten im Verlauf des Langzeit-Follow-Ups weitere klinisch relevante Folgeereignisse auf. Ein Patient erlitt einen Myokardinfarkt, ein Patient einen Schlaganfall und ein Patient eine periphere Embolie. Zudem litt ein Patient an einer Herzinsuffizienz. Diese Vorfälle ereigneten sich jedoch nicht in den ersten zwölf Monaten postoperativ. Zudem wurde bei vier (3.2%) Patienten postablativ atypisches linksatriales Vorhofflattern diagnostiziert. Bei einem Patienten (0.8%) erfolgte aufgrund auftretender Rezidive von VHF die Ablation des AV-Knotens.

Tabelle 3.5 gibt nochmals einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse zum Zeitpunkt des letzten abschließenden Follow-Ups

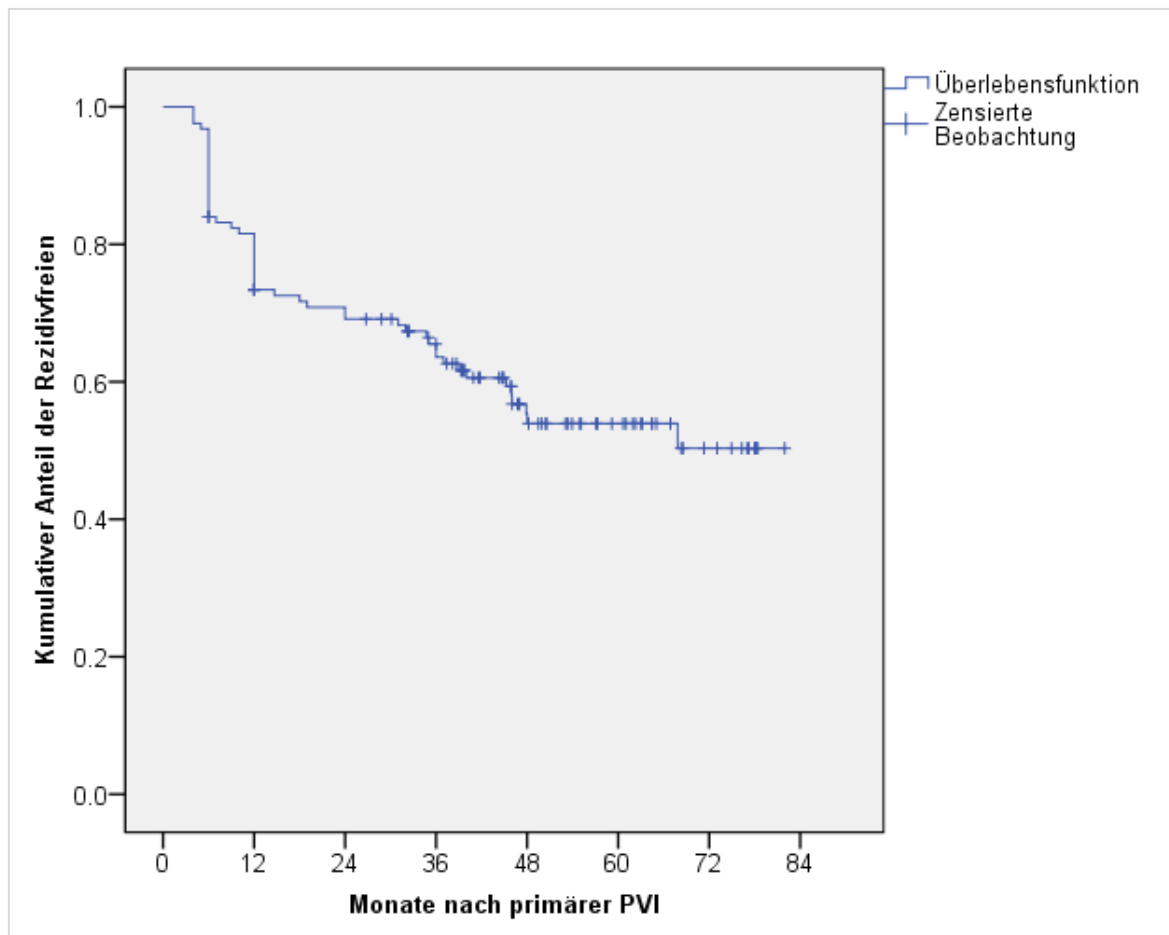
Tabelle 3.5 Ergebnisse des abschließenden Langzeit-Follow-Ups im Gesamtkollektiv ($n=125$)

	Häufigkeit (Prozent)
Nicht-Ermittelte zum LZ-FU	3 (2.4%)
Verstorbene im Laufe des FUs	5 (4.0%)
Reabladierte Patienten	29 (23.2%)
Patienten im SR (LZ-EKG)	69 (55.2%)
Einnahme von AADs Klasse I/III	2 (1.6%)
klinisch relevante Folgeereignisse im LZ-FU	4 (3.2%)

3.5 Gesamterfolg der PVI mittels PVAC in der Langzeitbeobachtung

Mittels Kaplan-Meier-Schätzer (Abbildung 3.3) konnte der Anteil der rezidivfreien Patienten im Laufe des FU nach der primären Intervention mit dem PVAC Katheter bestimmt werden, kombiniert aus klinischen und elektrokardiographischen Befunden. 24 Monate postoperativ haben 36 Patienten bereits ein Rezidiv erlitten, betrachtet man die Zusammenschau von klinischen Symptomen bezüglich VHF und die Befunde des LZ-EKGs. Sechs Patienten sind bis dahin aus dem FU ausgeschieden. Der kumulative Anteil der Patienten ohne ein Rezidiv von VHF beträgt nach 24 Monaten somit 70.8 Prozent. Innerhalb der ersten 48 Monate nach PVI haben 51 Patienten ein

Rezidiv erlitten, 35 waren bis dahin ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit 48 Monate nach der Katheterablation mittels PVAC rezidivfrei zu bleiben, beträgt somit 55.3 Prozent. Eine mediane Überlebenszeit für das gesamte Kollektiv konnte nicht berechnet werden, da die Überlebensrate bis zum Ende des FU, zum Zeitpunkt des Ausscheidens des letzten Patienten (82 Monate postablativ), über 50.0 Prozent lag.

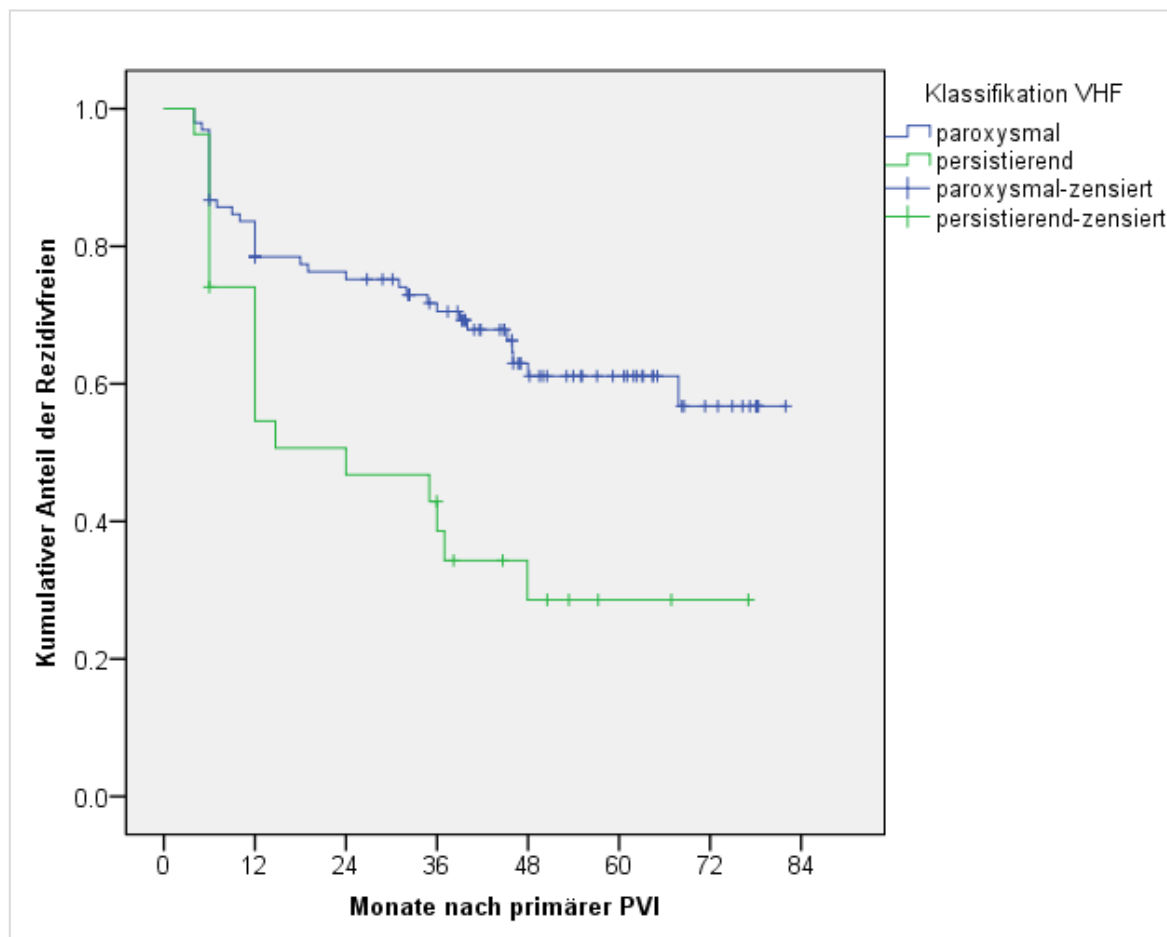


Monate nach PVI	12	24	36	48	60	72
Patienten unter Risiko (<i>n</i>)	100	83	69	39	25	11
Anteil der Rezidivfreien (%)	81.6	70.8	65.5	55.3	53.9	50.3

Abbildung 3.3 Langzeiterfolg nach primärer Katheterablation mittels PVAC: Anteil der rezidivfreien Patienten im Verlauf des Follow-Ups kumuliert klinisch und im LZ-EKG

Abbildung 3.4 zeigt eine graphische Darstellung des Kaplan-Meier-Schätzers, nun jedoch getrennt nach beiden Klassifikationen von VHF. 48 Monate nach stattgefundener Katheterablation beträgt der Anteil der Patienten mit pxVHF, die sich sowohl klinisch als auch im LZ-EKG frei von erneutem VHF zeigen, 63.0 Prozent. Der Anteil der rezidivfreien Patienten mit perVHF zu diesem Zeitpunkt beträgt dagegen 28.6

Prozent. 33 Patienten von 98 mit pxVHF und 18 von 27 mit perVHF haben bis zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv erlitten, ausgeschieden sind 31 Patienten mit pxVHF und 4 mit perVHF.



VHF paroxysmal (n=98)						
Monate nach PVI	12	24	36	48	60	72
Patienten unter Risiko (n)	81	70	59	34	23	10
Anteil der Rezidivfreien (%)	83.6	76.3	71.7	63.0	61.1	56.8
VHF persistierend (n=27)						
Monate nach PVI	12	24	36	48	60	72
Patienten unter Risiko (n)	19	13	10	5	2	1
Anteil der Rezidivfreien (%)	74.1	50.7	42.9	28.6	28.6	28.6

Abbildung 3.4 Langzeiterfolg nach primärer Katheterablation mittels PVAC: Anteil der rezidivfreien Patienten im Verlauf des Langzeit-Follow-Ups kumuliert klinisch und im LZ-EKG. Patientengruppen getrennt nach der Klassifikation von VHF

Die Wahrscheinlichkeit mit pxVHF auch 72 Monate nach PVI rezidivfrei zu bleiben, beträgt immer noch 56.8 Prozent. Eine mediane Überlebenszeit konnte für diese Patientengruppe bis zum Ende des FU nicht berechnet werden. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit perVHF beträgt 24.0 Monate (95% KI 6.2-41.8).

3.6 Präablative Prädiktoren für ein Rezidiv von VHF

In der zunächst durchgeführten Cox-Regressionsanalyse mit jeweils einer unabhängigen Kovariaten aus den präoperativ erhobenen Variablen zeigten sich als signifikante Einflussfaktoren auf den Langzeiterfolg der Katheterablation mittels PVAC die Klassifikation des VHF, die Größe des linken Atriums, die Verkürzungsfraction und das Vorhandensein eines leichtgradigen Klappenvitiums (Tabelle 3.6). Das Risiko für ein Rezidiv von VHF erhöht sich somit bei dem Vorhandensein von perVHF um das 2.31-fache (*HR* 2.31, 95%-KI 1.30-4.09, $p=0.004$) im Vergleich zu pxVHF. Auch ein größerer Durchmesser des LA je Millimeter (*HR* 1.07, 95%-KI 1.02-1.12, $p=0.007$) oder das Vorhandensein von einem präablativen leichtgradigen Klappenvitium (*HR* 2.23, 95%-KI 1.26-3.97, $p=0.006$) steigert das Risiko für das Wiederauftreten von VHF nach der PVI. Bei der differenzierten Betrachtung der verschiedenen Arten von Klappenvitien (Mitralsuffizienz $n=28$, Aortensuffizienz $n=4$, Trikuspidalsuffizienz $n=16$) mittels erneuter Analyse jeder Untergruppe erwies sich jedoch keine dieser als signifikant (Mitralsuffizienz *HR* 0.67, 95%-KI 0.15-2.99, $p=0.596$). Eine normale Verkürzungsfraction präoperativ dagegen senkt das Risiko für ein erneutes Rezidiv von VHF (*HR* 0.93, 95%-KI 0.89-0.98, $p=0.002$) im Langzeitverlauf nach der Katheterablation.

In der nachfolgend durchgeführten multiplen Cox-Regressionsanalyse nach dem Ausschlussverfahren (Likelihood-Quotient) mit den zuvor ermittelten signifikanten Variablen verbleiben die Prädiktoren Klassifikation von VHF, leichtgradiges Klappenvitium und die Verkürzungsfraction im Modell. Die Verkürzungsfraction erwies sich als Einzige der drei verbliebenen Einflussfaktoren unter dem Einfluss der anderen beiden Kovariaten als nicht signifikant (*HR* 0.96, 95%-KI 0.92-1.00, $p=0.061$). Es zeigten sich auch bei der weiteren durchgeführten Regressionsanalyse mit jeweils zwei Kovariaten als signifikant voneinander unabhängige Prädiktoren für das Wiederauftreten von VHF die Klassifikation perVHF (*HR* 2.76, 95%-KI 1.53-4.98, $p=0.001$) und das präoperative Vorhandensein eines leichtgradigen Klappenvitiums

(HR 2.69, 95%-KI 1.48-4.97, $p=0.001$) (Tabelle 3.7). Es wird dabei deutlich, dass sich die Größe des Effekts dieser beider Prädiktoren unter dem Einfluss des jeweils anderen sogar noch verstärkt im multiplen Modell im Vergleich zur Analyse mit jeweils nur einer Kovariaten, denn das Risiko für ein Rezidiv von VHF nach der PVI bei dem Vorhandensein von perVHF steigt nun um das 2.76-fache. Das Vorhandensein eines leichtgradigen Klappenvitiums präoperativ erhöht das Risiko für ein Rezidiv von VHF nun sogar um das 2.69-fache. Abbildung 3.5 visualisiert den Einfluss eines Klappenvitiums auf den Langzeiterfolg nochmals mittels Kaplan-Meier-Schätzer. Gezeigt werden zwei Kurven mit dem jeweiligen Anteil der rezidivfreien Patienten im Laufe des FU im Vergleich, getrennt in die beiden Untergruppen nach der Kovariaten leichtgradiges Klappenvitium präoperativ.

Tabelle 3.6 Einfluss verschiedener Prädiktoren auf den Langzeiterfolg nach PVI in der Cox-Regressionsanalyse mit nur einer Kovariaten

	HR (95%-KI)	p
Geschlecht ^a	1.08 (0.63-1.85)	0.780
BMI	1.00 (0.94-1.06)	0.966
Klassifikation VHF ^b	2.31 (1.30-4.09)	0.004
Dauer VHF präablativ in Monaten	1.00 (0.99-1.00)	0.435
Arterieller Hypertonus	1.40 (0.81-2.41)	0.227
KHK	0.93 (0.45-1.90)	0.832
LV Hypertrophie	1.14 (0.64-2.03)	0.654
Klappenvitium leichtgradig	2.23 (1.26-3.97)	0.006
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	1.07 (0.90-1.27)	0.423
Mittlerer LA Durchmesser (pro mm)	1.07 (1.02-1.12)	0.007
Mittleres LA Volumen MRT (pro ml)	1.01 (1.00-1.02)	0.036
Verkürzungsfraktion (pro Prozent)	0.93 (0.89-0.98)	0.002
Ejektionsfraktion (pro Prozent)	0.99 (0.96-1.02)	0.559

^a Referenzgruppe männlich, ^b Referenzgruppe pxVHF

Tabelle 3.7 Einfluss verschiedener Kovariaten auf den Langzeiterfolg nach PVI in der multiplen Cox-Regressionsanalyse: Ergebnis der Analyse mit allen zuvor ermittelten signifikanten Kovariaten nach dem Ausschlussverfahren (Likelihood-Quotient). Ergebnis der Analyse mit zwei Kovariaten

Multiple Cox-Regressionsanalyse nach dem Ausschlussverfahren		
	HR (95%-KI)	p
Klassifikation VHF ^a	2.55 (1.27-4.82)	0.007
Klappenvitium leichtgradig	2.69 (1.41-5.19)	0.004
Verkürzungsfraktion (Prozent)	0.96 (0.92-1.00)	0.061
Cox-Regressionsanalyse bivariat		
	HR (95%-KI)	p
Klassifikation VHF ^a	2.76 (1.53-4.98)	0.001
Klappenvitium leichtgradig	2.69 (1.48-4.87)	0.001

^a Referenzgruppe pxVHF

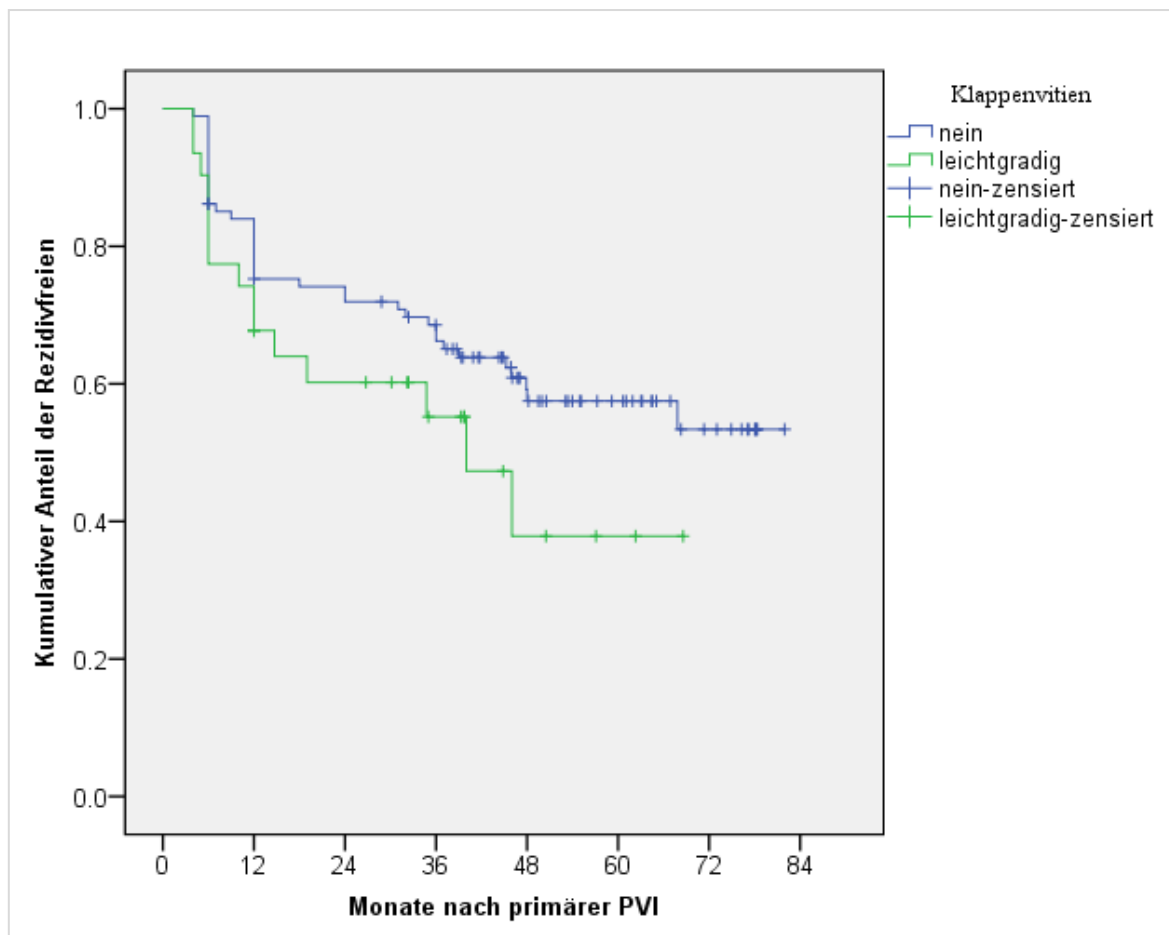


Abbildung 3.5 Langzeiterfolg nach primärer Katheterablation mittels PVAC: Anteil der rezidivfreien Patienten im Verlauf des Langzeit-Follow-Ups kumuliert klinisch und im LZ-EKG. Patientengruppen getrennt nach dem Prädiktor leichtgradiges Klappenitium

3.7 Follow-Up nach sekundärer PVI mittels PVAC

Wie bereits beschrieben, galt das Auftreten eines Rezidivs von VHF mit nachfolgender Reablation für diese Studie als Misserfolg, weitere erhobene Daten für das Follow-Up nach einer zweiten Intervention gingen nicht in die Gesamtauswertung ein. Trotzdem erfolgte aus Interesse eine separate Auswertung zum FU der zehn Patienten, die im Uniklinikum Regensburg mittels PVAC reablatiert wurden. Die sekundäre PVI mittels PVAC Katheter im Uniklinikum Regensburg erfolgte im Mittel 7.7 ± 4.5 Monate (R 1.6-17.5) nach der primären Katheterablation. Das Rezidiv von VHF trat dabei bei allen zehn Patienten innerhalb der ersten zwölf Monate nach der ersten Intervention auf. Acht Patienten mit paroxysmalem VHF und zwei Patienten mit persistierendem VHF unterzogen sich der erneuten PVI. Es wurden 34 Pulmonalvenen (85.0% von 40) mit dem PVAC Katheter reisoliert. Postinterventionelle Komplikationen traten nicht auf. Ausgenommen von Frührezidiven der ersten drei Monate, trat bei zwei der zehn Patienten (20.0%, ein Patient mit pxVHF/ein Patient mit perVHF) innerhalb der ersten zwölf Monate nach erfolgter Reablation erneut ein Rezidiv von VHF auf, diagnostiziert im LZ-EKG. Zum Zeitpunkt des abschließenden Langzeit-Follow-Ups (im Mittel 50.5 ± 12.0 Monate nach der Sekundärablation) zeigten sieben Patienten (70.0%) im LZ-EKG einen SR (Tabelle 3.8), darunter ein Patient mit perVHF. Nur ein Patient (10.0%) war weiterhin auf ein Antiarrhythmikum der Klasse III angewiesen.

Tabelle 3.8 Sekundäre PVI mittels PVAC im Uniklinikum Regensburg und nachfolgendes Follow-Up (Patientenkollektiv $n=10$)

	Häufigkeit (Prozent)	Mittelwert $M \pm SD$
Zeitraum zwischen erster und zweiter PVI (Monate)		7.7 ± 4.5
reisolierte Pulmonalvenen ($n=40$)	34 (85.0%)	
postinterventionelle Komplikationen	0 (0.0%)	
Rezidive der ersten 12 Monate nach Reablation	2 (20.0%)	
Patienten im SR im LZ-FU (LZ-EKG)	7 (70.0%)	

4 Diskussion

4.1 Langzeiterfolg der Katheterablation mittels PVAC Katheter im Vergleich

Die Pulmonalvenenisolation hat sich in den letzten Jahren als effektive Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF etabliert [5,129,130]. Bei der Ablation durch die Anwendung von Radiofrequenzstrom mit dem zirkulären, decapolaren Pulmonalvenenkatheter PVAC(PVAC®, Medtronic Inc., Minneapolis, USA) liegt die Rezidivfreiheit im ersten Jahr postablativ bei 61 bis 77 Prozent [9,10]. Wichtige verlässliche Daten zum Langzeitverlauf nach PVI mit PVAC sind jedoch nur in geringem Maße vorhanden [11,12]. Ziel der vorliegenden Studie war es somit, den langfristigen klinischen Erfolg der primären Katheterablation von VHF mit dem Pulmonalvenenkatheter PVAC bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF zu evaluieren. Von den 125 Patienten des Studienkollektivs (pxVHF $n=98$, perVHF $n=27$), die sich zwischen 2007 und 2011 im Uniklinikum Regensburg erstmals dieser Therapie unterzogen haben, zeigte sich bei 55.2 Prozent der Patienten während der im Mittel vierjährigen postoperativen Langzeitbeobachtung ein guter langfristiger Erfolg nach primärer Intervention. Es war bei diesen auch im abschließenden LZ-EKG weiterhin ein Sinusrhythmus sichtbar. 50 Patienten (40.0%) erlitten während des Follow-Ups ein symptomatisches Rezidiv von VHF, 29 Patienten von diesen (23.2% anteilig am Gesamtkollektiv) mussten sich nachfolgend einer Reablation unterziehen. In den ersten zwölf Monaten traten dabei anteilmäßig nach Jahren die meisten Rezidive auf (Anteil rezidivfreier Patienten nach 12 Monaten 81.6 %). Betrachtet man nur die Untergruppe der Patienten mit pxVHF sind 48 Monate postablativ 63.0 Prozent frei von VHF oder anderen linksatrialen Arrhythmien, sowohl klinisch als auch im LZ-EKG, nach 72 Monaten 56.8 Prozent. Auffallend ist, dass in dieser Untergruppe somit nur wenige Spätrezidive nach einer Beobachtungszeit von vier Jahren auftraten, während im vorherigen Zeitraum nach den ersten zwölf Monaten ein kontinuierliches Auftreten der Rezidive über die Zeit beobachtet werden kann. Bei Patienten mit präoperativ bestehendem perVHF sind deutlich schlechtere Ergebnisse zu verzeichnen. 48 Monate nach primärer PVI beträgt die Wahrscheinlichkeit frei von VHF zu sein nach vorliegenden Ergebnissen nur 28.6 Prozent. Nach 24 Monaten ist bei der Hälfte der Patienten mit perVHF zu einem Rezidiv gekommen (mediane Überlebenszeit= 24.0 Monate, 95%-KI 6.2-41.8).

4.1.1 Vergleich des PVAC Katheters mit anderen Kathetertechniken

Im Vergleich zu der Metaanalyse von Ganesan et. al aus dem Jahr 2013, in der 19 zumeist retrospektive Studien zur Ablation von VHF mit Radiofrequenzenergie eingeschlossen wurden, zeigen sich ähnliche Erfolgsergebnisse nach der primären Katheterablation mit leichten Abweichungen. Bei einem mittleren Follow-Up von 24 Monaten (R 28-71) waren nach der primären Intervention 53.1 Prozent (95%-KI 46.2-60.0) der Patienten rezidivfrei, 54.1 Prozent (95%-KI 44.4-63.4) der Patienten mit pxVHF und 41.8 Prozent (95%-KI 25.2-60.5) der Patienten mit nicht-paroxysmale VHF [130]. Vergleichend mit der vorliegenden Arbeit ist eine ähnliche Langzeiterfolgsrate von über 50 Prozent sichtbar, jedoch eine starke Differenz im Ergebnis bei der Analyse der Untergruppe der Patienten mit persistierendem VHF. Ableiten lässt sich somit eine ähnliche Effektivität des PVAC Katheters für die Ablation von VHF im postablativen langfristigen Outcome mit einer leichten Überlegenheit in der Anwendung bei Patienten mit pxVHF. Im Gegensatz dazu liegen nach der vorliegenden Studie langfristig schlechtere Ablationsergebnisse mit dem PVAC Katheter bei Patienten mit perVHF im Vergleich zur Punkt-zu-Punkt Ablation vor, die in den inkludierten Untersuchungen bei Ganesan et al. Anwendung fand [130]. Zu beachten ist dagegen das längere mittlere FU von im Mittel 51 Monaten in dieser Arbeit im Vergleich zur genannten Metaanalyse. Jedoch konnte in der vorliegenden Untersuchung nur eine kleine Gruppe von 27 Patienten mit persistierendem VHF beobachtet werden, was die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse gerade in der langfristigen Beobachtung aufgrund geringer verbleibender Fallzahlen in dieser Untergruppe beeinträchtigt (Patienten unter Risiko nach 24 Monaten $n=13$). Trotz dieser Einschränkung könnte aus diesem Ergebnis geschlussfolgert werden, dass die Punkt-zu-Punkt-Ablation mittels Radiofrequenzenergie aufgrund des variableren Einsatzes des Single-Tip-Katheters durch größere Dimensionierung der zirkulären Läsionen um die PV oder durch zusätzliche Anwendung in der linksatrialen Substratmodifikation, zum Beispiel durch das Setzen zusätzlicher linearer Läsionen im LA, bei Patienten mit perVHF aus diesem Grund effektiver ist. Dies ist bei der alleinigen Anwendung des PVAC bei der Katheterablation nicht möglich. Verma et al. dagegen konnten bei Patienten mit perVHF keine Vorteile weiterer Substratmodifikationen im LA, wie das Setzen von linearen Läsionen am linksatrialen Isthmus zum Mitralklappenannulus und am Vorhofdach oder die Ablation von komplex fraktionierten Potentialen (CFAE), im Gegensatz zur alleinigen Isolation der PVs durch zirkuläre Läsionen mit einem Single-Tip-

Katheter nachweisen [117]. Allerdings wurden in dieser Untersuchung bei der PVI größere zirkuläre Läsionen mit ein bis zwei Zentimeter Abstand um die Pulmonalvenenostien gesetzt, was sich mit dem PVAC Katheter schwierig bis hin zu unmöglich gestaltet. Dagegen ist jedoch auch anzumerken, dass die tatsächliche Distanz der Ablationslinie zum Ostium der PV trotz technischer Hilfsmittel schwer zu beurteilen ist. So berichtet eine kürzlich erschienene Studie von Wynn et al., ähnlich zu vorliegender Untersuchung, von Langzeiterfolgsraten (mittleres FU 46 ± 16 Monate) nach einer primären Intervention von 25 Prozent bei Patienten mit persistierendem VHF (20% davon langanhaltend perVHF) nach einer PVI mittels segmentaler ostialer oder zirkumferentieller atrialer Ablation (WACA) und in einigen Fällen zusätzlichen Linien im LA zur Substratmodifikation. Nach Reablation zeigten sich jedoch 52 Prozent der Patienten des Kollektivs frei von VHF, 82 Prozent berichteten von deutlicher Besserung der Symptomatik [131]. Sekundäre Katheterablationen nach einem Rezidiv wurden in der hier vorliegenden Studie nicht mit eingeschlossen, die Beobachtung endete zum Zeitpunkt der ersten Reablation. Möglicherweise hätten sich jedoch auch hier durch mehrere Interventionen erhöhte Erfolgsraten im langfristigen Outcome besonders bei Patienten mit perVHF nachweisen lassen.

Beim Vergleich des PVAC Katheters mit der konventionellen Punkt-zu-Punkt Ablationstechnik ("Irrigated-Tip") zeigen sich bei einem gemischten Patientenkollektiv (60% pxVHF/40% perVHF) nach einem dreijährigen postoperativen FU nach der ersten Intervention 65 Prozent der Patienten aus der PVAC Gruppe und 55 Prozent aus der Gruppe mit konventionell durchgeführter PVI rezidivfrei ($p = \text{non significant}$), ohne die Einnahme von AADs der Klasse I und III [128]. Evident ist eine ähnliche Effektivität beider Kathetertechniken im langfristigen Outcome. Differenzen fallen jedoch bei der Untersuchungsdauer zugunsten des PVAC Katheters auf (121 ± 41 min vs. 169 ± 43 min, $p < 0.001$) [128]. Mit einer Gesamterfolgsrate von 55.3 Prozent nach vier Jahren sind somit vorliegende Ergebnisse in dieser Arbeit vergleichbar, wenn auch etwas niedriger ausfallend im Bezug auf die von De Greef et al. beschriebenen Erfolge in der Anwendung des PVAC-Katheters, bei jedoch längerem FU im Vergleich. Positiv ist anzumerken, dass auch in der hier vorliegenden Untersuchung nur zwei Patienten zum Zeitpunkt des abschließenden Langzeit-FUs auf Antiarrhythmika der Klasse I und III angewiesen waren, jedoch unter der Einnahme dieser rezidivfrei blieben und diese bereits präablativ erhielten. Das bedeutet, dass die Definition des Erfolgs der Katheterablation mit dem PVAC Katheter im Langzeitverlauf in dieser Stu-

die noch enger gefasst werden kann, da alle rezidivfreien Patienten, bis auf zwei Ausnahmen, auch ohne antiarrhythmische Medikation (AAD der Klasse I und III) im postoperativen Verlauf auskamen.

4.1.2 Vergleich mit weiteren Studien bezüglich dieses Katheters

Ziel dieser Untersuchung war es, insbesondere das langfristige Outcome (>4 Jahre) nach der Katheterablation mit dem Pulmonalvenenkatheter PVAC bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF zu ermitteln. Kurzfristige Erfolge dieser Kathetertechnologie lassen nicht auch auf einen zwingenden Langzeit-Erfolg schließen, der sich jedoch klinisch als sehr relevant erweist. Es gibt jedoch diesbezüglich nur wenige Daten über den PVAC Katheter mit einem Follow-Up, das über 24 Monate hinausgeht [12,140]. Lepillier et al. publizierten 2017 neueste Ergebnisse bezüglich einer langfristigen Beobachtung nach der PVI mittels PVAC mit dem bisherig längsten Follow-Up von 55 ± 11 Monaten, das jedoch nur Patienten mit paroxysmalem VHF ($n=77$) einschloss. Es wurde von einer sehr hohen Erfolgsrate von 70.1 Prozent berichtet [12]. Allerdings bezieht sich dies nur auf das subjektive Befinden des Patienten und die stehende Symptomatik, ermittelt in einer jährlichen Reevaluation des behandelnden Kardiologen. Regelmäßige EKG-Untersuchungen zur Detektion von asymptomatischen Episoden von VHF oder ein abschließendes LZ-EKG zum Ende des FU wurden nicht durchgeführt [12]. In der vorliegenden Untersuchung wurde dagegen zum Ende des FUs nochmals ein 48 oder 72 stündiges LZ-EKG angefertigt und externe Befunde weiterer behandelnder Ärzte angefordert, um nicht nur die subjektive Wahrnehmung des Patienten mit der damit verbundenen Lebensqualität einzubeziehen, wenn auch diese natürlich von Bedeutung ist.

Mulder et al. führten ein 24-monatiges FU nach der PVI mittels PVAC durch, ebenfalls bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Es konnte nach diesem Zeitraum nach der primären Intervention eine Erfolgsrate von 49 Prozent (95%-KI 40-58%) ohne die Notwendigkeit von AADs der Klasse I und III verzeichnet werden [11]. Es zeigt sich trotz kürzerem FU ein schlechteres Ergebnis bei Patienten mit pxVHF im Vergleich zu dieser Studie (49% vs. 63%). Als technische Ursache könnte dies durch die reduzierte Anzahl an Applikationen des PVAC Katheters durch Mulder et al. im Gegensatz zu dieser Untersuchung erklärbar sein (26 ± 7 vs. 31 ± 10), die zu einer schnelleren Rekonnektion der PV durch eine lückenhafte Ablationslinie führt, obwohl die komplette elektrische Isolation der PVs als Endpunkt der Ablationsprozedur, wie

auch am Universitätsklinikum Regensburg, durch Mulder et al. auf gleiche Weise verifiziert wurde. Ein weiteren Unterschied zu dieser Arbeit besteht bei der Studie von Mulder et. al im EKG-Monitoring während des FUs. Es wurde nicht nur ein siebentägiges LZ-EKG nach zwölf Monaten und ein 48 stündiges EKG zusätzlich zum Ende des FUs genutzt, sondern zusätzlich auch im Verlauf des FUs symptombezogene weitere LZ-EKGs, sodass eine möglicherweise kontinuierlichere Nachbeobachtung gegeben war [11]. Vorhandene Unregelmäßigkeiten im FU können im Laufe der Beobachtung vor allem bei asymptomatischen Patienten zu fehlerhaften Ergebnissen im Outcome führen. Um diese Lücken bestmöglich zu schließen, erfolgte in der vorliegenden Studie bei der Datenerhebung zum abschließenden Langzeit-Follow-Up auch eine Kontaktaufnahme mit behandelnden Hausärzten oder Kardiologen. Der postoperative Krankheitsverlauf jedes Patienten im Zeitraum vom klinischen Aufenthalt während der Ablation bis hin zur letzten Kontaktaufnahme im FU sollte somit bestmöglich rekonstruiert werden.

Es zeigen sich insgesamt starke Unterschiede im Design des FU zwischen verschiedenen Studien, die auch den jeweiligen Ablationserfolg nach der PVI beeinflussen. Auch Scharf et al. beschreiben in ihrer Umfrage zur Effektivität und Sicherheit des PVAC Katheters im europäischen Vergleich mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 2.3 ± 1 Jahren eine starke Heterogenität des FUs bei den inkludierten Studien von Recall-Intervallen von drei Monaten (10% der inkludierten Studien) bis hin zu einer jährlichen (40%) oder sogar nur zweijährlichen (5%) klinischen Untersuchung. In 45 Prozent der Zentren wurde zu genannten Zeitpunkten jedoch ein siebentägiges LZ-EKG aufgezeichnet [141]. Berichtet wird in einem Zeitraum der ersten zwei Jahre von durchschnittlichen Erfolgsraten nach der ersten PVI mittels PVAC Katheter von 72 Prozent (59% der Patienten ohne AADs Klasse I/III) bei Patienten mit pxVHF und 58 Prozent (56% der Patienten ohne AADs der Klasse I/III) bei Patienten mit perVHF [141]. Vergleichend mit der hier vorliegenden Studie zeigt sich nach 24 Monaten ein ähnlicher Erfolg bei Patienten mit pxVHF (76.3%) und minimal schlechteres Ergebnis bei Patienten mit perVHF (50.7%), bei jedoch deutlich besserem Erfolg bezüglich der antiarrhythmischen Medikation in dieser Arbeit.

4.2 Präablative Prädiktoren für den klinischen Langzeiterfolg

Als signifikante präablative Einflussfaktoren für den Langzeiterfolg der PVI mittels PVAC Katheter erwiesen sich in der vorliegenden Untersuchung begünstigend für ein

Rezidiv persistierendes VHF, ein vergrößerter Durchmesser und auch ein somit vergrößertes Volumen des linken Atriums, eine verringerte prozentuale Verkürzungsfraction und das Vorhandensein eines leichtgradigen Klappenvitiums. Nach dieser zunächst erfolgten Regressionsanalyse mit jeweils einer Kovariaten verblieben als signifikante voneinander unabhängige Prädiktoren die Klassifikation von VHF (perVHF) und die Variable leichtgradiges Klappenvitium im multiplen Modell. Diese beiden bereits präoperativ bekannten Risikofaktoren zeigen in dieser Untersuchung somit den bedeutendsten voneinander unabhängigen Einfluss auf das langfristige Outcome nach der PVI.

Chronifiziertes Vorhofflimmern in Form von persistierendem oder permanentem VHF ist der bekannteste untersuchte Prädiktor für erneutes Auftreten der Erkrankung nach der Katheterablation [130,133]. Balk et al. ermittelten zusammenfassend in einem Review aus dem Jahr 2010 mit 45 inkludierten Studien und verschiedenen Ablationstechniken, dass in 31 Studien der häufigste beschriebene Prädiktor für ein Rezidiv der nicht-paroxysmale Typus von VHF (relatives Risiko 1.59, 95%-KI 1.38-1.82, $p < 0.001$) war, wenn auch mit starker statistischer Heterogenität. Von den 17 inkludierten Untersuchungen, die auch multiple Regressionsanalysen diesbezüglich durchführten, zeigte sich nicht-paroxysmales VHF jedoch nur in sechs dieser als signifikant unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv [133]. Steinberg et al. wiesen ebenfalls nach, dass die persistierende Form in der Langzeitbeobachtung von 66.0 ± 34.0 Monaten das Risiko für ein spätes Wiederauftreten der Arrhythmie um das Dreifache erhöht (HR 3.08, 95%-KI 1.99-4.78 $p < 0.0001$, ermittelt in einer multiplen Regression) [147]. Auch in der vorliegenden Untersuchung stellt der persistierende Typus der Erkrankung einen signifikanten Prädiktor für ein Rezidiv dar (HR 2.55, 95%-KI 1.27-4.82, $p=0.007$) und erweist sich auch unabhängig von anderen Einflussfaktoren (Klappenvitium, Verkürzungsfraction). Beim vorliegenden Studienkollektive liegt dabei jedoch keine gleichmäßige Verteilung der Untergruppen vor (pxVHF 78.4%, perVHF 21.6%), es konnte somit nur eine geringe Population von 27 Patienten mit persistierendem VHF im Langzeitverlauf beobachtet werden. Trotzdem steht das vorliegende Ergebnis im Konsens mit weiteren genannten Untersuchungen, sodass langandauerndes VHF den zu erwartenden postablativen Langzeiterfolg negativ beeinflusst. Aufgrund der komplexen, bereits in Kapitel 1.4 erläuterten, heterogenen Pathophysiologie von fortgeschrittenem VHF ist jedoch der Einfluss weiterer zahlreicher

prädisponierender Vorerkrankungen und Faktoren zu beachten, die über den ganzen Prozess der Chronifizierung der Arrhythmie mit einwirken und diesen begünstigen. Trotz statistischer Modelle, die diese Komorbiditäten berücksichtigen sollen, ist der Ausdruck der persistierenden Form von VHF das Ergebnis struktureller Umbauprozesse des LA Atriums im Zusammenspiel mit diesen begleitenden Krankheitsfaktoren, was letztendlich zu einem schlechteren Outcome nach der PVI führt. Ein hintergründiger Einfluss eben dieser Faktoren kann schwierig ausgeschlossen werden, was heterogene Ergebnisse besonders in den angewandten multiplen statistischen Analysen erklärt.

Bisher gibt es dabei nur wenige Untersuchungen, die sich mit der Bedeutung eines vorbestehenden Klappenvitiums auf den Langzeiterfolg der PVI beschäftigt haben [8]. Patienten mit hochgradigen Herzklappenvitien (>Grad II) werden zudem meist aus dem zu untersuchenden Studienkollektiv ausgeschlossen [133], beziehungsweise werden diese aufgrund ihrer ausgeprägten Herzerkrankung und des dadurch zu erwartenden schlechteren postoperativen Outcomes leitliniengemäß keiner Katheterablation unterzogen [2]. Weerasooriya et al. konnten nachweisen, dass das Vorhandensein eines Klappenvitiums (>Grad I) das Risiko für ein Rezidiv von VHF im Langzeitverlauf nach PVI um das Fünffache erhöht (HR 5.2, $95\%-KI$ 1.8-15.2, $p=0.003$) [8]. In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten mit leichtgradigen Klappenvitien (Grad I-II) in die Untersuchung eingeschlossen, wobei bei einem Großteil dieser (25 von 31 Patienten, 80.6%) das Vitium mittels Echokardiogramm unter Grad I eingestuft wurde. Es zeigte sich jedoch trotz geringer Schwere der Erkrankung ein signifikanter negativer Einfluss auf den postablativen Langzeiterfolg (HR 2.23, $95\%-KI$ 1.26-3.97, $p=0.006$).

Das Vorhandensein einer Herzklappenerkrankung stellt erwiesenermaßen auch initial einen häufigen Risikofaktor für die Entwicklung von VHF dar [21], was das vorliegende Ergebnis ebenfalls unterlegt und somit die Begünstigung eines Rezidivs durch diese Erkrankung als logische Konsequenz betrachtet werden kann. Insgesamt 25 Prozent der Patienten mit paroxysmalem VHF zeigen zusätzlich ein prädisponierendes Klappenvitium und sogar 37 Prozent der Patienten mit persistierendem VHF [21]. Es kann geschlussfolgert werden, dass Patienten mit persistierendem VHF häufiger eine Klappendysfunktion prädisponierend aufweisen oder durch atriale strukturelle Umbauprozesse bei länger bestehender Arrhythmie erwerben, sodass das Ergebnis

durch diesen Störfaktor auch im vorliegenden Studienkollektiv negativ beeinflusst sein kann. Doch auch in einem nachfolgend durchgeführten multiplen Regressionsmodell erwies sich unter Einfluss der Variable Klassifikation von VHF das Vorhandensein eines Klappenvitiums als signifikanter unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv. Das Risiko dafür stieg im Vergleich zur ersten Testung sogar auf das 2.69-fache. Abschließend anzumerken ist jedoch, dass sich bei der statistischen genaueren Betrachtung der einzelnen Untergruppen dieser Erkrankung keine Einzelne als signifikant zeigte, obwohl bei der Mehrzahl der Patienten eine Mitralinsuffizienz (28 von 31 Patienten, 90.3%) vorlag. Dies lässt sich jedoch möglicherweise auf vorliegende kombinierte Herzklappenerkrankungen zurückführen, sowie auf die geringen Fallzahlen der weiteren Gruppierungen (Aorteninsuffizienz $n=4$, Trikuspidalinsuffizienz $n=16$). Bei keinem der Patienten wurde eine Mitralstenose mit nachfolgend erworbenem rheumatischen VHF diagnostiziert.

Die Größe des linken Vorhofs ist in der wissenschaftlichen Literatur ein häufig untersuchter Parameter für das erneute Auftreten von VHF nach einer stattgehabten Katheterablation [133–135,148]. Miyazaki et al. beschrieben bei Patienten mit paroxysmalem VHF bei Vergrößerung des LA je Millimeter eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für ein postablatives Rezidiv von 7.2 Prozent, auch bei Patienten mit moderater Dilatation. Die Größe des LA erwies sich als unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv bei dieser Patientengruppe. Bei starker Dilatation des LA (>50 mm) war das Risiko für ein Wiederauftreten der Arrhythmie bis auf das 2.14-fache erhöht ($p=0.006$) [135]. Im vorliegenden Studienkollektiv zeigte sich prädisponierend insgesamt ein geringfügig vergrößertes LA mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 43.0 ± 6.2 mm (R 25 mm -59 mm). Bei nur 13 Patienten (10.4%) lag präablativ eine starke Dilatation (> 50 mm) vor, sodass eine Testung der Patienten kategorisiert in einzelne Untergruppen nicht erfolgte. Die Betrachtung der kontinuierlichen Variable ergab ebenfalls ein erhöhtes Risiko für das erneute Auftreten von VHF von 1.07 je mm Vergrößerung des Durchmessers des LA (HR 1.07, 95%-KI 1.02-1.12, $p=0.007$). Auch das mittels kardialem MRT bestimmte Volumen des LA, das jedoch nur bei 81 der 125 Patienten präablativ vorlag, zeigte sich in der univariaten Regression als signifikanter Parameter mit Steigerung des Risikos für ein Rezidiv pro ml Volumen (HR 1.01, 95%-KI 1.00-1.02, $p=0.036$). Jedoch liegt in dieser Untersuchung ein gemischtes Studienkollektiv vor (pxVHF vs. perVHF). Dies kann erklären, dass das Ergebnis

einer multiplen Regressionsanalyse nicht stand hielt und die Größe des LA folglich keinen unabhängigen Prädiktor darstellt. Dies lässt sich erneut auf die Pathophysiologie von persistierendem VHF zurückführen. Linksatriale Umbauprozesse, die im Laufe des Krankheitsverlaufes zur Chronifizierung der Arrhythmie beitragen, führen auch zur Dilatation dessen mit erneuter Induktion weiterer Episoden [49]. Es zeigt sich somit verstärkt bei länger bestehendem, fortgeschrittenem VHF eine Wechselwirkung zwischen dem Prozess der Dilatation des LA und der Chronifizierung der Erkrankung. Dagegen konnte jedoch auch nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche linksatriale Katheterablation nachfolgend zu einer Abnahme des linksatrialen Volumens führt [84]. Die Erläuterung der Komplexität dieses Zusammenhangs geht jedoch über diese Arbeit hinaus. Berruezo et al. berichteten auch bei Einschluss eines gemischten Studienkollektivs (perVHF 39.2%), dass ein vergrößerter Durchmesser des LA zu einem vermehrten Auftreten von postablativen Rezidiven von VHF führt und die Größe des linken Atriums somit einen unabhängigen Parameter für das Outcome nach PVI darstellt (*OR* 1.1, *95%-KI* 1.06-1.2, *p*=0.001) [148]. Insgesamt lässt sich jedoch festhalten, dass die aktuelle wissenschaftliche Evidenz bezüglich dieses Risikofaktors als moderat einzustufen ist [130,133], was nicht zuletzt mit der Heterogenität des Designs der Studien, wie etwa in der genauen Bestimmung des tatsächlichen Volumens des LA, zu begründen ist. Die lineare Messung des Durchmessers des linken Atriums mittels Echokardiographie, die auch in dieser Studie bei allen Patienten angewandt wurde, ist der dreidimensionalen Diagnostik unterlegen. Weitere Arbeitsgruppen haben dieses Thema bereits genauer bearbeitet [84,149], neuste Studienergebnisse sind jedoch ebenfalls abzuwarten.

4.3 Sicherheit der Pulmonalvenenisolation mittels PVAC Katheter

Weder post- noch intraprozedural traten innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Katheterablation bei Patienten des Studienkollektivs schwerwiegende Komplikationen, wie thromboembolische zerebrovaskuläre Zwischenfälle, auf. Lediglich ein Patient entwickelte nach Beendigung der Intervention eine Perikardtampnade, die umgehend therapiert wurde, sodass sich keine weiteren Folgeerscheinungen zeigten. Die Katheterablation von VHF stellt insgesamt trotz hoher Komplexität des Eingriffes eine sichere Therapieoption mit geringer intra- und postoperativer Komplikationsrate dar [129,136,141]. Cappato et al. berichteten 2010 nach einer umfassenden weltweiten Umfrage an 521 Behandlungszentren in 24 Ländern, in der verschiedene Ablati-

onstechniken eingeschlossen wurden, von schwerwiegenden Komplikationen in 4.5 Prozent der Fälle. Die am häufigsten Auftretende war dabei mit 1.3 Prozent die Perikardtamponade. Thromboembolische Ereignisse, wie Schlaganfälle oder transitorisch ischämische Attacken, wurden bei 0.9 Prozent der Patienten erfasst [129]. Gupta et al. konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit zudem zeigen, dass die Anzahl dieser Komplikationen der Katheterablation in den beobachteten Jahren zwischen 2000 bis 2012 kontinuierlich abnahm bis hin zu einer Untergrenze von 2.9 Prozent [136]. Zurückführen lässt sich dies auf verbesserte, weiterentwickelte Kathetertechniken, sowie die zunehmende Erfahrung der Operateure gerade in Zentren mit hohen Fallzahlen. Auch die Anwendung des PVAC-Katheters beweist sich nach vorliegender Studie mit einer intra- und postoperativen Gesamtkomplikationsrate von 3.2 Prozent innerhalb der ersten zwölf Monate als sehr sicher, zu vergleichen mit den Ergebnissen bezüglich der Sicherheit des PVAC aus dem europäischen Vergleich von Scharf et al. [141].

In vorangegangenen Untersuchungen wurde als ablationsassoziierte gefürchtete Komplikation des PVAC Katheters besonders das postoperative Auftreten von PV-Stenosen untersucht [142,146], das sich auch bei anderen Techniken bereits zeigte [136]. Ein Jahr nach PVI wird von hochgradigen PV-Stenosen (Abnahme des Durchmessers >70%) bei drei Prozent der abladierten Pulmonalvenen berichtet, milde Stenosen (Abnahme des Durchmessers 25%-50%) wurden sogar bei 37 Prozent der PVs nachgewiesen. Das ostiale Lumen reduzierte sich, diagnostiziert im CT, postablativ signifikant um 27 Prozent ($p < 0.01$), unabhängig vom klinischen Outcome und dem atrialen Remodelling [142]. In der vorliegenden Studie wurde in der postoperativen dreidimensionalen Bildgebung bei zwei Patienten eine Reduktion des Durchmessers einer der PVs (<50 Prozent) diagnostiziert. Diese PV-Stenosen zeigten sich jedoch als mild und klinisch nicht relevant. Nach diesem Ergebnis kann also ein vermehrtes Auftreten dieser Komplikation spezifisch bei vorliegender Technik nicht bestätigt werden. Dies spiegelt sich ebenfalls in der Umfrage von Scharf et al. wieder, hier wird von einer Häufigkeit der PV-Stenosen nach Katheterablation mit dem PVAC-Katheter von 0.3 bis 0.9 Prozent, je nach Zentrum, berichtet [141]. Im Vergleich traten bei weiteren Ablationstechniken ebenfalls behandlungsbedürftige postinterventionelle PV-Stenosen (>50%) mit einer Häufigkeit von 0.5 Prozent auf (95%-KI 0.34-0.60) [136]. Unterstützend zur Vermeidung dieses komplikativen klinischen Ereignisses wirkt auch das spezielle zirkuläre Design des PVAC, das die Inzi-

denz solcher Stenosen auch reduzieren sollte, da sich dieser Katheter perfekt für die antrale Positionierung an der PV eignet. Eine für den erfahrenen Untersucher unbemerkte Dislokation in die PV scheint unwahrscheinlicher im Vergleich zur punktförmigen Katheterspitze bei der konventionellen Radiofrequenzablation.

Im Verlauf des Langzeit-FU nach den ersten zwölf Monaten postablativ zeigten sich in dieser Studie nur wenige klinisch relevante komplikative Folgeereignisse bei vier Patienten, die unabhängig von der Katheterablation zu sehen sind. Ein Patient erlitt einen Schlaganfall etwa eineinhalb Jahre nach der PVI im Uniklinikum Regensburg. Es trat ein asymptomatisches Rezidiv von VHF auf. Da sich dieser Vorfall jedoch nicht innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Ablation ereignete, ist davon auszugehen, dass kein interventioneller Zusammenhang besteht, sondern als Auslöser die Arrhythmie selbst gesehen werden kann. In den letzten Jahren wurden häufig Bedenken bezüglich der Sicherheit des PVAC Katheters geäußert, da Studien ein im Gegensatz zu anderen Techniken gehäuftes Auftreten von postablativen zerebralen Mikroinfarkten ("silent cerebral events/lesions") beschrieben, die bei asymptomatischen Patienten im MRT diagnostiziert wurden [138,143]. Gaita et al. berichteten über eine bis zu fünffach erhöhte detektierte Inzidenz dieser zerebralen ischämischen Mikroläsionen nach einer Katheterablation mit dem PVAC im Vergleich zu anderen Ablationstechniken wie dem Kryoballon oder einem Single-Tip-Katheter. Die Anwendung dieses Katheters stellte sich sogar als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten dieser asymptomatischen Läsionen heraus (OR 1.48, $95\%-KI$ 1.19-1.62, $p < 0.001$) [143]. Allerdings beschrieb keine dieser Studien postinterventionelle klinische Komplikationen neurologischer Art in der PVAC Gruppe [138,143]. Die klinische Relevanz dieser diagnostizierten zerebralen Mikroinfarkte als Risiko für klinische thromboembolische Folgeereignisse ist somit bisher unklar. Wir konnten jedoch zeigen, dass trotz erhöhtem Auftreten dieser zerebralen Mikroembolien bei der Anwendung des PVAC Katheters im Vergleich zur Anwendung eines Single-Tip-Katheters keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der postoperativen neurophysiologischen Testung auftraten. Zudem erwiesen sich beide Ablationstechnologien als klinisch sehr sicher. Es trat kein Schlaganfall nach PVI in mit dem PVAC Katheter ablatierten Gruppe auf [144]. Als Ursache für diese vermehrt diagnostizierten zerebralen Mikroinfarkte wurde in Tiermodellen die Interaktion der ersten und letzten Elektrode des PVAC (1 und 10) bei zu starker Annäherung oder gar Überlappen während der Ablation ermittelt [139]. Nachfolgende Erhitzung des Gewebes und des Blutes

führen zur Entstehung von koaguliertem Plasma und gasförmigen Mikroembolien. Durch die Modifizierung in Anwendung des PVAC Katheters durch Deaktivierung der ersten oder letzten Elektrode sowie konsequenter intraprozeduraler Heparinisierung (ACT >350s) lässt sich die Inzidenz dieser erwiesenermaßen jedoch auf ein Mindestmaß von 1.7 Prozent (95%-KI 0.04-8.9) verringern [150]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich weder im kurzfristigen, noch im langfristigen Follow-Up klinische Hinweise auf zerebrale mikroembolische Insulte. Allerdings erfolgten bei keinem Patienten des Studienkollektivs zum Ausschluss dieser eine zerebrale MRT-Untersuchung oder weitere neurophysiologische Testungen.

4.4 Limitationen dieser Arbeit

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Dies bringt klassische Limitationen des retrospektiven Studiendesigns mit sich. Wie bereits erläutert, wurde versucht ein intensives kontinuierliches Follow-Up zu erreichen durch den persönlichen Kontakt mit den Patienten, durch subjektive Befragung und den Kontakt zu externen Kardiologen bezüglich ergänzender EKG-Befunde. Am letzten Zeitpunkt des Langzeit-Follow-Ups erfolgte zudem die Aufzeichnung eines weiteren LZ- EKGs (48 oder 72 Stunden) bei fehlendem aktuellem Befund, insbesondere bei subjektiv asymptomatischen Patienten zur Verifizierung der Rezidivfreiheit. Dennoch kann eine lückenloses Monitoring des Patienten zur Detektion aller asymptomatischen Rezidive nur durch ein implantiertes Schrittmacher- oder ICD-Aggregat mit der Möglichkeit einer Datenübertragung mittels Telemonitoring oder bei Patienten ohne vorbestehende Indikation zur Device-Therapie durch ein implantierbares Loop-Recorder-System erfolgen. Neben der vorliegenden Studie wurde jedoch auch in keiner der anderen diskutierten Studien dieses Instrument zur Erfassung von rezidivierendem VHF [11,12,141] genutzt, obwohl es gemäß den aktuellen Leitlinien gemäß das zuverlässigste Mittel zur Diagnostik asymptomatischer Episoden von VHF darstellt [2]. Die Anwendung genannter diagnostischer Systeme im Verlauf des FU würden möglicherweise deutlich schlechtere Erfolgsraten der PVI mittels PVAC Katheter nach sich ziehen, in dieser Studie und auch in den anderen Untersuchungen bezüglich des langfristigen Outcomes nach der Katheterablation von VHF. Zudem zeigen sich aufgrund des vorliegenden retrospektiven Studiendesigns, wie auch in anderen Studien, Diskontinuitäten im kurzfristigen FU nach dem ersten Jahr postablativ (klinischer Recall nach drei, sechs und zwölf Monaten) bis hin zum abschließen-

den Endpunkt der Datenerhebung des Langzeit-FUs. Trotz Kontaktaufnahme mit externen Behandlern konnten möglicherweise nicht alle früheren Rezidive im Verlauf des kompletten FUs dokumentiert werden. Eine insgesamt prospektive Planung der postoperativen Beobachtung mit einem durchgängigen mindestens sechsmonatigen Recallintervall über die gesamten vier Jahre wäre wünschenswert, stellt jedoch auch in zahlreichen anderen Studien aufgrund schwieriger Realisierbarkeit eine Limitation dar [141]. Außerdem liegen aufgrund des ausgedehnten Zeitraums von vier Jahren (09/2007-08/2011), in dem die Katheterablationen am Universitätsklinikum durchgeführt wurden, ebenfalls variable Follow-Up-Zeiten ersichtlich in der Standardabweichung des mittleren FU von 13.9 Monaten vor. Stabile Fallzahlen, im Bezug auf eine anzunehmende Normalverteilung des Gesamtstudienkollektivs, sind jedoch trotzdessen bis zu einem Zeitpunkt von 48 Monaten postablativ (Patienten unter Risiko nach 48 Monaten $n=39$) vorhanden, wobei aufgrund des geringen Anteils der Patienten mit perVHF am Gesamtkollektiv ($n=27$) limitierend nur eine geringe Anzahl an Fällen im LZ-Verlauf in dieser Subgruppe zur Analyse verblieb (Abbildung 3.4).

Als Grundlage der Erhebung der Daten für diese Studie diente ausschließlich ein Patientenkollektiv, bei dem eine Katheterablation mittels PVAC am Universitätsklinikum Regensburg in der Klinik- und Poliklinik für Innere Medizin II durchgeführt wurde. Die ermittelten Ergebnisse sind also, wie bei anderen „Single-Center“ Studien, zurückzuführen auf eine geringe Fallzahl ($n=125$). Multizentrische Studien mit dadurch gegebenen größeren Fallzahlen können diesbezüglich aussagekräftigere Ergebnisse liefern.

Limitierend ist zudem zu nennen, dass eine vielfach diskutierte Thematik bezüglich des PVAC-Katheters, das vermehrte Auftreten von postablativen asymptomatischen zerebralen Mikroinfarkten, in dieser Untersuchung nicht aufgegriffen wurde. Es wurde im Verlauf des FU keine zerebrale Bildgebung bei Patienten des Studienkollektivs durchgeführt. Klinisch zeigten sich jedoch bei keinem Patienten interventionsbedingte neurologische Anzeichen diesbezüglich im postoperativen Verlauf der ersten zwölf Monate.

4.5 Fazit und Ausblick

Die Katheterablation von VHF hat sich in den vergangenen Jahren als effektives, sicheres Therapieverfahren bei symptomatischem, therapierefraktärem VHF gezeigt und führt postoperativ zu einer Verbesserung der Symptomatik und somit der Le-

bensqualität [7]. Es kommen viele verschiedene auf dem Markt befindliche Kathetersysteme zum Einsatz. Single-Shot-Devices, wie der in dieser Arbeit untersuchte Pulmonalvenenkatheter PVAC, wurden entwickelt, um die technisch aufwendige Prozedur der Pulmonalvenenisolation im Gegensatz zu konventionellen Ablationstechniken mit gekühlter Radiofrequenzenergie zu vereinfachen durch das Zusammenführen der Ablation und des elektrophysiologischen Mappings in einem Katheter bei sicherer Anwendung. Die vorliegende Arbeit bestätigt die hohe Effektivität dieses Katheters auch im Langzeitverlauf, insbesondere bei pxVHF, bei einer geringen Komplikationsrate, auch im Vergleich zur konventionellen PVI mittels Punkt-zu-Punkt Ablation.

Aufgrund der veränderten, komplexen Pathophysiologie von persistierendem VHF zeigen sich jedoch bei dieser Patientengruppe stark unterschiedliche, schlechtere Langzeitergebnisse nach der Katheterablation im Vergleich zu Patienten mit pxVHF [130,131]. Auch in vorliegender Studie erwies sich die Anwendung des PVAC Katheters nach einer primären Intervention mit einer Langzeit-Erfolgsrate von 28.6 Prozent bei dieser Patientengruppe als gering. Allerdings beschreiben weitere Untersuchungen bezüglich der konventionellen Radiofrequenzablation mit dem Single-Tip-Katheter erhöhte Erfolgsraten von über 70 Prozent bei persistierendem VHF nach einer Reablation [130,131]. Es waren in unserer Studie nach der Reablation im Uniklinikum Regensburg sieben von zehn erneut behandelten Patienten langfristig frei von Rezidiven von VHF, darunter ein Patient mit persistierendem VHF. Bei dem zweiten reabladierten Patienten mit persistierender Form trat erneut VHF auf. Es könnte somit geschlussfolgert werden, dass auch eine erneute Ablation mit dem PVAC Katheter zu höheren Erfolgsraten führen könnte, wie es sich auch in den Ergebnissen der Umfrage von Scharf et. al bei der Anwendung des PVAC Katheters im europäischen Vergleich darstellt. Es wird ein erhöhter Langzeiterfolg bei Patienten mit perVHF von 70 Prozent nach mehreren Interventionen beschrieben [141]. Zusätzlich können zur weiteren Substratmodifikation des LAs während der Ablation weitere Katheter, entwickelt von der Firma Medtronic (Multi-Array Septal Catheter MASC, Multi-Array Ablation Catheter MAAC), angewandt werden, falls notwendig. Obwohl die Therapieentscheidung zur Katheterablation bei Patienten mit persistierendem VHF unter Beachtung möglicher Komplikationen genau abzuwägen ist, sollte man sich vor Augen halten, dass die Katheterablation bei hochsymptomatischen, antiarrhythmikarefraktären Patienten mit starker Beeinträchtigung im Alltag indiziert ist.

Eine Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der symptomatischen Belastung sollte bei diesen Patienten auch im Fall von perVHF im Vordergrund stehen, trotz des möglicherweise schlechteren Outcomes nach der primären Ablation.

Abschließend lässt sich somit nach vorliegenden Ergebnissen dieser Studie schlussfolgern, dass es sich die Katheterablation mit der Anwendung des PVAC Katheters als langfristig effektive Therapieoption zur Behandlung von VHF herausgestellt hat, die eine geringe intra- und postoperative Komplikationsrate aufweist. Aufgrund der hohen Sicherheit dieser Behandlungsstrategie ist sie sehr empfehlenswert, insbesondere für Patienten mit der paroxysmalen Form von VHF, wie bereits zuvor diskutiert. Inwiefern weitere Prädiktoren und prädisponierende Vorerkrankungen Einfluss auf das langfristige Outcome der PVI Einfluss nehmen, lässt sich bisher aufgrund der komplexen heterogenen Pathophysiologie während der Chronifizierung von VHF und den in diesem Zusammenhang einflussnehmenden prädisponierenden Faktoren schwer vorhersagen. Dies spiegelt sich auch in den sehr unterschiedlichen Ergebnissen anderer Studien wider [130,133,135]. Um verlässlichere Daten zu generieren und bessere Vorhersagen bezüglich weiterer Einflussfaktoren auf den Langzeitverlauf nach erfolgter Katheterablation treffen zu können, müssen zukünftig größere Kollektive mit aussagekräftigen Fallzahlen in den einzelnen Untergruppen untersucht werden. Dies kann auch erklären, dass eine prädisponierende Dilatation des linken Atriums, die in der Literatur ein bereits gut beschriebener Einflussfaktor für ein schlechteres Outcome nach PVI ist [135,148], sich in dieser Studie nach einer multiplen Regressionsanalyse nicht als unabhängig von anderen Prädiktoren erwies. Weitere Untersuchungen zu dieser Thematik bleiben abzuwarten.

5 Zusammenfassung

Die Katheterablation von VHF hat sich als Behandlungsoption für Vorhofflimmern in den letzten Jahren etabliert. Die Pulmonalvenenisolation durch Anwendung von Radiofrequenzenergie mittels zirkulären decapolaren Pulmonalvenenkatheter PVAC (PVAC®, Medtronic Inc., Minneapolis, USA), die in der vorliegenden Studie untersucht wurde, stellt nach den erhobenen Daten eine sichere und effektive Therapieoption für VHF im Langzeitverlauf dar, insbesondere bei der paroxysmalen Form der Arrhythmie. Trotz bekannter, viel diskutierter Mikroembolieproblematik erweist sich die Katheterablation mit diesem Katheter als klinisch-neurologisch komplikationsarm. Nach der primären Intervention waren 48 Monate postablativ 55.3 Prozent des gesamten Patientenkollektivs im SR ohne wiederaufgetretenes VHF. Die meisten Rezidive traten dabei intervallsmäßig nach Jahren in den ersten 12 Monaten auf. Es zeigte sich mit 63.0 Prozent eine deutliche höhere Erfolgsrate für Patienten mit paroxysmalem VHF. Nur 28 Prozent der Patienten mit perVHF waren zu diesem Zeitpunkt rezidivfrei. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit weiteren Studien zur PVI mittels Radiofrequenzenergie, wobei die Patientengruppe mit präoperativem perVHF in der vorliegenden Untersuchung etwas schlechter abschnitt. Der PVAC Katheter sollte somit vorwiegend bei der Patientengruppe mit pxVHF zur Anwendung kommen. Als voneinander unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs von VHF zeigten sich der Typus persistierendes VHF und das Vorhandensein von einem leichtgradigen Klappenvitium präoperativ.

Anhang

Anhang 1: Fragebogen zur Datenerhebung für das Follow-Up (Telefoninterview)



Stand 10/2013

Fragebogen (Telefoninterview):
Langzeiterfolg nach Pulmonalvenenisolation mittels zirkulärem Pulmonalvenenkatheter PVAC

Datum des Telefoninterviews:		
1. Daten zur Person (aus Patientenakte entnommen)		
1.1	SAP-ID:	
1.2	Name:	
1.3	Vorname:	
1.4	Geburtsdatum:	
1.5	Datum der PVI im UKR:	
2. Aktuelle Arrhythmieanamnese bezüglich Vorhofflimmern		
2.1	Wie ist Ihr aktuelles Befinden im Bezug auf Vorhofflimmern? (angelehnt an EHRA Score)	<input type="checkbox"/> beschwerdefrei <input type="checkbox"/> milde Beschwerden mit deutlicher Reduktion der Episoden (normale alltägliche Aktivität) <input type="checkbox"/> Beschwerden mit geringer Reduktion der Episoden (alltägliche Aktivität eingeschränkt) <input type="checkbox"/> Zustand im Vergleich zur Zeit vor der Ablation unverändert <input type="checkbox"/> Rezidiv von VHF nach Ablation (jedoch kurzzeitiger Erfolg der Ablation)
2.2	Im Falle es Auftretens eines Rezidivs: wie viele Monate nach der ersten Pulmonalvenenisolation im UKR ist dieses das erste Mal aufgetreten?(Frührezidive der ersten 3 Monate ausgeschlossen)	nach _____ Monaten
2.3	Wie ist Ihre aktuelle Syptomatik bezüglich Vorhofflimmern? (Mehrfachnennung möglich)	<input type="checkbox"/> keine Symptomatik <input type="checkbox"/> Tachykardie/ Herzrasen <input type="checkbox"/> Palpitationen/Herzstolpern

Stand 10/2013

		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dyspnoe Präsynkopen oder Synkopen sonstige Symptome: _____
2.4	Wie häufig treten die Episoden von Vorhofflimmern durchschnittlich auf im Bezug auf die Zeit vor der PV-Isolation mittels PVAC?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	keine Episoden Abnahme der Häufigkeit der Episoden seit PV-Isolation gleichbleibende Häufigkeit der Episoden Zunahme der Häufigkeit der Episoden seit PV-Isolation
2.5	Wie lange dauern die Episoden von Vorhofflimmern durchschnittlich an?		
3. Medikamentenanamnese			
3.1	Nehmen Sie aktuell Antiarrhythmika ein? Wenn ja welches/welche?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ja nein Präparat: _____
3.2	Nehmen Sie aktuell orale Antikoagulantien/Blutverdünner ein? Wenn ja welches/welche? Weshalb nehmen Sie dieses Medikament ein?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	ja nein Präparat: _____ Ursache: _____
4. Neue Diagnose bezüglich Vorhofflimmern seit PV-Isolation			
4.1	Wurde seit der Pulmonalvenenisolation mittels PVAC im UKR eine erneute Kardioversion durchgeführt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nein ja, eine elektrische Kardioversion ja, ein medikamentöse Kardioversion
4.2	Wenn ja, wann und wo wurde diese Kardioversion durchgeführt? Wie lange war Ihr stationärer Aufenthalt?		Datum/Zeitraum: _____ Klinikum: _____

Stand 10/2013

4.3	Wurde seit der Pulmonalvenenisolation mittels PVAC im UKR eine erneute Pulmonalvenenisolation durchgeführt?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nein Ja
4.4	Wenn ja, wann und wo wurde diese Reablation durchgeführt?	Datum/Zeitraum: _____ Klinikum: _____	
5. Vorhofflimmern im EKG			
5.1	Wann wurde bei Ihnen das letzte Mal ein Langzeit-EKG durchgeführt? (ungefähre Angabe)		
5.2	Wo wurde dieses Langzeit- EKG durchgeführt?	Praxis/Klinikum: _____ Behandelnder Arzt: _____	
5.3	Waren in diesem Langzeit-EKG erneut Episoden von Vorhofflimmern sichtbar?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nein Ja
6. Folgeereignisse nach Pulmonalvenenisolation mittels PVAC			
6.1	Wurden nach der Pulmonalvenenisolation im UKR weitere Erkrankungen im Zusammenhang mit Vorhofflimmern bei Ihnen diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nein Myokardinfarkt/Koronare Herzkrankheit Apoplex Systematische Embolie Herzinsuffizienz Sonstiges: _____ _____
6.2	Wenn ja, wann haben Sie diese Diagnose bekommen?		
6.3	Wurden nach der Pulmonalvenenisolation im UKR andere Herzrhythmusstörungen bei Ihnen diagnostiziert? Wenn ja, welche Herzrhythmusstörung wurde diagnostiziert?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nein ja Diagnose/Bemerkungen: _____

Stand 10/2013

	Haben Sie sich in diesem Zusammenhang einer weiteren Katheterablation unterzogen?		_____
7. Kontaktdaten			
7.1	Darf ich Sie erneut kontaktieren, falls weitere Fragen bestehen?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Nein ja
7.2	Darf ich Ihren behandelnden Hausarzt/Kardiologen für weitere Informationen/Befunde kontaktieren?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nein ja
7.3	Dürfen EKGs von Ihrem behandelnden Hausarzt/Kardiologen angefordert werden zur Auswertung im UKR?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	nein ja
7.4	Kontaktdaten behandelnder Hausarzt/Kardiologe	Praxis/Klinik: _____ Behandelnder Arzt: _____ _____ Adresse: _____ _____ Telefon: _____	
8. Bemerkungen			

Vielen Dank für die Beantwortung meiner Fragen!

Literaturverzeichnis

1. Lewalter T, Lüderitz B, Hrsg. Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie. 6. Aufl. Kap. 7, Tachykarde Herzrhythmusstörungen. Heidelberg: Springer Medizin; 2010. p. 219-328.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962.
3. Jenkins LS, Brodsky M, Schron E, Chung M, Rocco T Jr, Lader E, et al. Quality of life in atrial fibrillation: the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149(1):112–20.
4. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1303–9.
5. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, Maggioni AP, Tavazzi L, Vardas P, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European survey on methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2014;35(22):1466–78.
6. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659–66.
7. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012;14(4):528–606.
8. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Macle L, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):160–6.
9. Beukema RP, Beukema WP, Smit JJ, Ramdat Misier AR, Delnoij PP, Wellens H, et al. Efficacy of multi-electrode duty-cycled radiofrequency ablation for pulmonary vein disconnection in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12(4):502–7.

10. Bulava A, Hanis J, Sitek D, Osmera O, Karpianus D, Snorek M, et al. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33(9):1039–46.
11. Mulder AA, Wijffels MC, Wever EF, Boersma LV. Freedom from paroxysmal atrial fibrillation after successful pulmonary vein isolation with pulmonary vein ablation catheter-phased radiofrequency energy: 2-year follow-up and predictors of failure. *Europace.* 2012;14(6):818–25.
12. Lepillier A, Copie X, Lascault G, Paziand O, Piot O. A 5-year clinical follow-up after duty-cycled phased RF ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;48(3):327–31.
13. Andresen D, Brüggemann T, Ehlers C, Wiedemann M. Nichtinvasive Untersuchungsmethoden bei Vorhofflimmern/Vorhofflattern. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. *Vorhofflimmern Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie.* 2. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007. p. 91–104.
14. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–429.
15. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285(18):2370.
16. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation.* 2014;129(8):837–47.
17. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004;110(9):1042–6.
18. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114(2):119–25.

19. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 28];354:i4482. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/352/bmj.h7013.full.pdf>
20. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2422–34.
21. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009;11(4):423–34.
22. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9989):154–62.
23. Oyen N, Ranthe MF, Carstensen L, Boyd HA, Olesen MS, Olesen SP, et al. Familial aggregation of lone atrial fibrillation in young persons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(10):917–21.
24. Schoels W, Bauer A, Becker R, Senges JC, Voss F. Vorhofflimmern: Pathophysiologie. *Herz*. 2002;27(4):306–11.
25. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58(1):59–70.
26. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation*. 2001;103(21):2631–6.
27. Ho SY, Cabrera JA, Tran VH, Farre J, Anderson RH, Sanchez-Quintana D. Architecture of the pulmonary veins: relevance to radiofrequency ablation. *Heart*. 2001;86(3):265–70.
28. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Elektrophysiol*. 2000;11(8):888–94.
29. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah, D, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20):2442–8.

30. Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(9):1352–6.
31. Jais P., Hocini M, Macle L, Choi KJ, Deisenhofer I, et al. Distinctive electrophysiological properties of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106(19):2479–85.
32. Chen YJ, Chen SA, Chen YC, Yeh HI, Chan P, Chang MS, et al. Effects of rapid atrial pacing on the arrhythmogenic activity of single cardiomyocytes from pulmonary veins: implication in initiation of atrial fibrillation. *Circulation.* 2001;104(23):2849–54.
33. Patterson E, Jackman WM, Beckman KJ, Lazzara R, Lockwood D, Scherlag BJ, et al. Spontaneous pulmonary vein firing in man: relationship to tachycardia-pause early afterdepolarizations and triggered arrhythmia in canine pulmonary veins in vitro. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18(10):1067–75.
34. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92(7):1954–68.
35. Lee K. S., Marban E., Tsien R. W. Inactivation of calcium channels in mammalian heart cells: joint dependence on membrane potentials and intracellular calcium. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1985;364:395–411.
36. Dobrev D, Friedrich A, Voigt N, Jost N, Wettwer E, Christ T, et al. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation.* 2005;112(24):3697–706.
37. van Wagoner DR, Pond AL, Lamorgese M, Rossie SS, McCarthy PM, Nerbonne JM. Atrial L-Type Ca²⁺ currents and human atrial fibrillation. *Circ Res.* 1999;85(5):428–36.
38. Goette A, Honeycutt C, Geller JC, Langberg JJ, Klein HU. Einfluß des atrialen Drucks auf elektrisches Remodeling bei Vorhofflimmern. *Herzschr Elektrophys.* 1999;10(1):51–8.
39. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011;91(1):265–325.

40. Li D, Melnyk P, Feng J, Wang Z, Petrecca K, Shrier A, et al. Effects of experimental heart failure on atrial cellular and ionic electrophysiology. *Circulation*. 2000;101(22):2631–8.
41. Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. Vorhofflimmern Vorhoffflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie. 2. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007. p. 39–73.
42. Allessie MA, de Groot NM, Houben RP, Schotten U, Boersma E, Smeets JL, et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):606–15.
43. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5:182–209.
44. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1669–77.
45. Goette A, Arndt M, Röcken C, Spiess A, Staack T, Geller JC, et al. Regulation of Angiotensin II receptor subtypes during atrial fibrillation in humans. *Circulation*. 2000;101(23):2678–81.
46. Goette A, Lendeckel U, Klein HU. Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. Vorhofflimmern Vorhoffflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie. 2. Aufl. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2007. p 39-73.
47. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis In Vivo. *Circulation*. 1998;98(24):2765–73.
48. Goette A, Arndt M, Röcken C, Staack T, Bechtloff R, Reinhold D, et al. Calpains and cytokines in fibrillating human atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(1):H264-72.
49. Schotten U, Neuberger HR, Allessie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2003;82(1-3):151–62.

50. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency catheter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112(3):307–13.
51. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ,research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009;30(24):2969-2980.
52. Caird FI, Williams BO. Left ventricular performance in atrial fibrillation in the elderly. *Age Ageing*. 1981;10(4):231–6.
53. Smeets JL. Paroxysmal atrial fibrillation: why patients experience different symptoms from the same arrhythmia? *Neth J Med*. 2005;63(5):154–5.
54. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA Study. *Circulation*. 1999;99(23):3028–35.
55. Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149(4):657–63.
56. Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):47–52.
57. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2010;31(8):967–75.
58. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965–72.
59. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115(24):3050–6.

60. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, Klein GJ, Connolly SJ, Green M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2005;149(3):489–96.
61. Parkash R, Green MS, Kerr CR, Connolly SJ, Klein GJ, Sheldon R, et al. The association of left atrial size and occurrence of atrial fibrillation: a prospective cohort study from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J.* 2004;148(4):649–54.
62. Koide Y, Yotsukura M, Sakata K, Yoshino H, Ishikawa K. Investigation of the predictors of transition to persistent atrial fibrillation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2002;25(2):69–75.
63. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983–8.
64. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med.* 2002;113(5):359–64.
65. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):377–87.
66. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(2):520–6.
67. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(3):599–607.
68. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(8):852–60.
69. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J.* 2013;34(20):1475–80.

70. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44(12):3357–64.
71. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):183–7.
72. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67.
73. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey JY, Schilling RJ, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*. 2014;16(1):6–14.
74. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Engl J Med*. 2011;365(10):884–91.
75. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92.
76. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51.
77. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104.
78. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–33.
79. van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1834–40.

80. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P, et al. Rate control vs rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE) study. *Chest*. 2004;126(2):476–86.
81. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358(25):2667–77.
82. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*. 2004;109(12):1509–13.
83. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, et al. Catheter Ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(23):2373–83.
84. Rettmann ME, Holmes DR, Breen JF, Ge X, Karwoski RA, Monahan KH, et al. Measurements of the left atrium and pulmonary veins for analysis of reverse structural remodeling following cardiac ablation therapy. *Comput Methods Programs Biomed*. 2015;118(2):198–206.
85. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(6):626–33.
86. Kirchhof P, Breithardt G, Aliot E, Al Khatib S, Apostolakis S, Auricchio A, et al. Personalized management of atrial fibrillation: proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference. *Europace*. 2013;15(11):1540–56.
87. van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1363–73.
88. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417–27.
89. Kirchhof P. Vorhofflimmern: Aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Behandlung. *Internist*. 2013;54(5):583–95.

90. Kirchhof P, Mönig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, et al. A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur Heart J*. 2005;26(13):1292–7.
91. Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1275–9.
92. Gitt AK, Smolka W, Michailov G, Bernhardt A, Pittrow D, Lewalter T. Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF study. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(10):713–23.
93. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cited 2018 June 30]; (5):CD005049. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005049.pub4/full>
94. Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(2):161–73.
95. Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace*. 2011;13(3):329–45.
96. Sohns C, Zabel M. Aktueller Stellenwert von Amiodaron in der antiarrhythmischen Therapie. *Herzschr Elektrophys*. 2010;21(4):239–43.
97. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014;311(7):692–700.
98. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012;367(17):1587–95.

99. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T, Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(5):841–52.
100. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Vinolas X, Arenal A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014;35(8):501–7.
101. Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP. An 8½-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation. *Ann Surg.* 1996;224(3):267–75.
102. Haissaguerre M, Jais P, Shah D, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(12):1132–44.
103. Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, Sosa EA. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11(6):677–81.
104. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation.* 1997;95(3):572–6.
105. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation.* 2000;101(12):1409–17.
106. Cappato R, Negroni S, Pecora D, Bentivegna S, Lupo PP, Carolei A, et al. Prospective assessment of late conduction recurrence across radiofrequency lesions producing electrical disconnection at the pulmonary vein ostium in patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;108(13):1599–604.
107. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102(21):2619–28.
108. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, et al. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: New insights from the double-lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* 2004;110(15):2090–6.

109. Ernst S, Ouyang F, Löber F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1271–82.
110. Jais P, Hocini M, Hsu LF, Sanders P, Scavee C, Weerasooriya R, et al. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation.* 2004;110(19):2996–3002.
111. Willems S, Klemm H, Rostock T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, et al. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *Eur Heart J.* 2006;27(23):2871–8.
112. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, Trevisi N, Berti M, Carbucicchio C, et al. Left mitral isthmus ablation associated with PV isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16(11):1150–6.
113. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(11):2044–53.
114. Providencia R, Lambiase PD, Srinivasan N, Ganesh Babu G, Bronis K, Ahsan S, et al. Is there still a role for complex fractionated atrial electrogram ablation in addition to pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation? meta-analysis of 1415 patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(5):1017–29.
115. Swarup V, Baykaner T, Rostamian A, Daubert JP, Hummel J, Krummen DE, et al. Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: focal impulse and rotor mapping (FIRM) of AF sources and fibrillatory conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(12):1284–92.
116. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;130(7):530–8.
117. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1812–22.

118. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, et al. Impact of complete versus incomplete circumferential lines around the pulmonary veins during catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2016 [cited 2018 July 3];9(1):e003337. Available from: <http://circep.ahajournals.org/content/circae/9/1/e003337.full.pdf>
119. Kuck KH, Ernst S, Dorwarth U, Hoffmann E, Pitschner H, Tebbenjohanns J, et al. Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol*. 2007;96(11):833–49.
120. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy. *Clin Cardiol*. 1990;13(2):127–31.
121. Nath S, Lynch C, Whayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle: implications for catheter ablation. *Circulation*. 1993;88(4 Pt1):1826–31.
122. Haines DE, Verow AF. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation*. 1990;82(3):1034–8.
123. Dorwarth U, Fiek M, Remp T, Reithmann C, Dugas M, Steinbeck G, et al. Radiofrequency catheter ablation: different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effect profiles. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003;26(7 Pt1):1438–45.
124. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235–45.
125. Fürnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, et al. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25(8):840–4.
126. Kuck KH, Fürnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schlüter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2858–65.

127. Boersma L, Duytschaever M, Geller JC, Scharf C. The PVAC workbook: techniques to map and ablate atrial fibrillation. 1st ed. London: Remedica Pub Ltd; 2010. 187 p.
128. De Greef Y, Buysschaert I, Schwagten B, Stockman D, Tavernier R, Duytschaever M. Duty-cycled multi-electrode radiofrequency vs. conventional irrigated point-by-point radiofrequency ablation for recurrent atrial fibrillation: comparative 3-year data. *Europace*. 2014;16(6):820–5.
129. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(1):32–8.
130. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013 [cited 2018 May 5];2(2):e004549. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.112.004549?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
131. Wynn GJ, El-Kadri M, Haq I, Das M, Modi S, Snowdon R, et al. Long-term outcomes after ablation of persistent atrial fibrillation: an observational study over 6 years. *Open Heart* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 5];3(2):e000394. Available from: <http://openheart.bmj.com/content/openhrt/3/2/e000394.full.pdf>
132. Sawhney N, Anousheh R, Chen WC, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol*. 2009;104(3):366–72.
133. Balk EM, Garlitski AC, Alsheikh-Ali AA, Terasawa T, Chung M, Ip S. Predictors of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: a systematic review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(11):1208–16.
134. Arya A, Hindricks G, Sommer P, Huo Y, Bollmann A, Gaspar T, et al. Long-term results and the predictors of outcome of catheter ablation of atrial fibrillation using steerable sheath catheter navigation after single procedure in 674 patients. *Europace*. 2010;12(2):173–80.
135. Miyazaki S, Kuwahara T, Kobori A, Takahashi Y, Takei A, Sato A, et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein antrum isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: long-term follow-up results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(6):621–5.

136. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, et al. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(6):1082–8.
137. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, et al. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(19):1798–803.
138. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, Lehmann H, Shin DI, Miyazaki S, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multi-center study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(7):681–8.
139. Haines DE, Stewart MT, Ahlberg S, Barka ND, Condie C, Fiedler GR, et al. Microembolism and catheter ablation I: a comparison of irrigated radiofrequency and multielectrode-phased radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein ostia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(1):16–22.
140. Looi KL, Gajendragadkar P, Taha T, Elsik M, Scully E, Heck P, et al. Long-term outcomes (>2 years) of atrial fibrillation ablation using a multi-electrode ablation catheter in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;36(1):61–9.
141. Scharf C, Ng GA, Wiczorek M, Deneke T, Furniss SS, Murray S, et al. European survey on efficacy and safety of duty-cycled radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2012;14(12):1700–7.
142. Compier MG, Leong DP, Marsan NA, Delgado V, Zeppenfeld K, Schalij MJ, et al. Duty-cycled bipolar/unipolar radiofrequency ablation for symptomatic atrial fibrillation induces significant pulmonary vein narrowing at long-term follow-up. *Europace.* 2013;15(5):690–6.
143. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F, et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(9):961–8.
144. Bary C von, Deneke T, Arentz T, Schade A, Lehmann H, Eissnert C, et al. Silent cerebral events as a result of left atrial catheter ablation do not cause neuropsychological sequelae—a MRI-controlled multicenter study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2015;43(3):217–26.

145. RF-Ablation: Benötigt Kühlung wirklich Spülung? [Internet]. Meerbusch (Germany): Medtronic GmbH; 2014 [updated 2017 Aug; cited 2017 Aug 13]. Available from:<https://www.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/de-de/hcp/documents/vorhofflimmern/duty-cycled-ablation.pdf>.
146. von Bary C, Weber S, Dornia C, Eissnert C, Fellner C, Latzin P, et al. Evaluation of pulmonary vein stenosis after pulmonary vein isolation using a novel circular mapping and ablation catheter (PVAC). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(5):630–6.
147. Steinberg JS, Palekar R, Sichrovsky T, Arshad A, Preminger M, Musat D, et al. Very long-term outcome after initially successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2014;11(5):771–6.
148. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J*. 2007;28(7):836–41.
149. von Bary C, Dornia C, Eissnert C, Nedios S, Roser M, Hamer OW, et al. Predictive value of left atrial volume measured by non-invasive cardiac imaging in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;34(2):181–8.
150. Verma A, Debruyne P, Nardi S, Deneke T, DeGreef Y, Spitzer S, et al. Evaluation and reduction of asymptomatic cerebral embolism in ablation of atrial fibrillation, but high prevalence of chronic silent infarction: results of the evaluation of reduction of asymptomatic cerebral embolism trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(5):835–42.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich insbesondere bei Frau Priv.-Doz. Dr. S. Fredersdorf-Hahn bedanken. Während der ganzen Zeit, in der ich an meiner Promotionsarbeit gearbeitet habe, wurde ich von ihr stets sehr freundlich, geduldig und zuverlässig betreut. Ihre konstruktiven Ratschläge und ihr hohes Engagement kamen mir in jeder Phase der Erstellung dieser Dissertation sehr zugute, was maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beitrug. Zudem gilt mein herzlicher Dank Herrn Dr. E. Ücer, der zusammen mit Fr. PD Dr. Fredersdorf-Hahn diese sehr interessante Thematik ausgearbeitet hat. Er unterstützte mich ebenfalls zu jeder Zeit mit wertvollen Ratschlägen und ermöglichte mir darüber hinaus zusammen mit Fr. PD Dr. Fredersdorf-Hahn wertvolle Einblicke in die klinische Rhythmologie und Elektrophysiologie.

Für die hervorragende Unterstützung bei der Terminierung und Untersuchung der Patienten möchte ich mich ganz herzlich beim gesamten Team der kardiologischen Ambulanz bedanken. Insbesondere durch die Hilfe und das organisatorische Talent von Frau U. Koch war stets ein zuverlässiger und reibungsloser Ablauf gewährleistet. Zudem danke ich Herrn F. Zeman vom Zentrum für klinische Studien für die professionelle Einführung und Beratung im Bereich der Teststatistik.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, meinem Mann Marco und meiner Schwester Isabell bedanken, die mir diese Arbeit überhaupt ermöglicht haben. Sie standen die ganze Zeit über unterstützend an meiner Seite und hielten mir unentwegt den Rücken frei. Ihre unermüdliche Geduld und Ruhe in schwierigen Phasen, sowie ihre stets liebevollen Worte waren überaus wichtig und unerlässlich für mich. Vielen Dank dafür.

Publikationsliste

Fredersdorf S, Fenzl C, Jungbauer C, Weber S, von Bary C, Dietl A, Seegers J, Maier LS, Ücer E.

Long-term outcomes and predictors of recurrence after pulmonary vein isolation with multielectrode ablation catheter in patients with atrial fibrillation

J Cardiovasc Med. 2018 Apr;19(4):148-54.doi: 10.2459/JCM.0000000000000631

Erklärung

Hiermit erkläre ich, Carolin Hieronymus, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter der Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)